



**DIANA SILVA
SOARES**

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR NO
HOSPITAL INFANTE DOM PEDRO, E.P.E.**



**DIANA SILVA
SOARES**

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR NO
HOSPITAL INFANTE DOM PEDRO, E.P.E.**

Relatório de estágio curricular apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biomedicina Farmacêutica, realizado sob a orientação científica de Dr.^a Maria Vale Ferreira da Silva, coordenadora do serviço de investigação do Hospital Infante Dom Pedro, E.P.E. e também do Doutor Bruno Gago, professor assistente convidado da Secção Autónoma das Ciências da Saúde da Universidade de Aveiro.

Dedico este trabalho a todos os meus familiares, amigos e aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização do mesmo.

o júri

presidente

Doutor José Carlos Fontes das Neves Lopes

Professor auxiliar do Departamento de Física da Universidade de Aveiro

Doutora Maria Joana da Costa Gomes da Silva

Professora adjunta da Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro

Doutor Bruno Miguel Alves Fernandes do Gago

Professor assistente convidado da Secção Autónoma de Ciências da Saúde

Dr.ª Maria Vale Ferreira da Silva

Coordenadora do serviço de investigação do Hospital Infante Dom Pedro, E.P.E.

agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Francisco Pimentel, presidente do Conselho de Administração do Hospital Infante Dom Pedro, E.P.E., pela oportunidade de realizar o estágio curricular no Hospital Infante Dom Pedro, E.P.E.

Gostaria também de agradecer à Dr.^a Maria Vale e ao Professor Doutor Bruno Gago, os meus orientadores, pelo acompanhamento, dedicação e orientação prestados durante o período de estágio. Agradeço ainda todo o apoio prestado pelas equipas de investigação dos diferentes ensaios clínicos e estudos observacionais em que estive a participar.

Finalmente gostaria de agradecer ao Professor Doutor Luís Almeida e, uma vez mais, ao Professor Doutor Bruno Gago por todo o apoio e orientação concedidos durante estes últimos dois anos.

palavras-chave

Investigação Clínica, Ensaio Clínico, Estudos Observacionais, Projetos de Investigação

resumo

O presente relatório expõe as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular frequentado no Serviço de Formação e Investigação do Hospital Infante Dom Pedro, E.P.E., no âmbito do Mestrado em Biomedicina Farmacêutica.

O estágio curricular, que decorreu entre Setembro de 2010 e Junho de 2011, permitiu-me desenvolver várias atividades relacionadas com investigação clínica, das quais se destacam: a criação de três bases de dados para ensaios clínicos, estudos observacionais e projetos de investigação; a pesquisa e organização da informação clínica sobre a forma de um texto de revisão relacionado com o tema *“Guidelines for Oncology Practice: Contributions for Quality of the Treatment in Oncology Patients”*; a constituição de um Arquivo destinado à Investigação Clínica; e, principalmente, a coordenação e acompanhamento de ensaios clínicos, estudos observacionais e projetos de investigação.

Durante os meses iniciais de estágio, todo o trabalho realizado foi acompanhado e supervisionado. Progressivamente foi-me dada a oportunidade de realizar todas as tarefas de forma mais independente, tendo terminado o estágio curricular a desempenhar autonomamente todas as funções realizadas como coordenadora de ensaios clínicos, estudos observacionais e projetos de investigação clínica.

keywords

Clinical Research, Clinical Trials, Observational Studies, Research Projects

abstract

The present report outlines the activities developed during the curricular training performed at the Training and Research Service of Hospital Infante Dom Pedro, E.P.E., under the Pharmaceutical Biomedicine Master Course.

The curricular training, which took place between September 2010 and June 2011, allowed me to develop several activities related to clinical research, being the most relevant the creation of three databases of clinical trials, observational studies and clinical research projects; search and organization of clinical information resulting on a review text related to the theme "Practice Guidelines for Oncology: Contributions for the Quality of Treatment in Oncology Patients"; creation of the Archive for clinical research documents; and, particularly, coordination of clinical trials, observational studies and clinical research projects.

During the first months of the curricular training, all the work performed was monitored and supervised. Gradually, it was given the opportunity to perform the different tasks autonomously, ending the curricular training performing all functions without any supervision, as study coordinators of the study site, being responsible for the monitoring of clinical trials, observational studies and clinical research projects.

Índice

1.	Introdução	1
1.1.	História do Hospital Infante Dom Pedro, E.P.E.....	1
1.2.	Serviço de Formação e Investigação.....	2
1.3.	Objetivos do Estágio	2
1.4.	Estado da Arte dos Ensaios Clínicos.....	3
2.	Aprendizagem/Experiência Monodisciplinar em Investigação Clínica	7
2.1.	Ensaios Clínicos	7
2.1.1.	Visitas de Início.....	15
2.1.2.	Visitas de Monitorização	21
2.1.3.	Visitas de Encerramento	22
2.2.	Estudos Observacionais	23
2.3.	Atividades como Coordenadora de Ensaios Clínicos, Estudos Observacionais e Projetos de Investigação	24
2.3.1.	Bases de Dados.....	25
2.3.2.	Pesquisa Bibliográfica.....	26
2.3.3.	Constituição de um Arquivo para a Investigação Clínica	26
2.3.4.	Coordenação e Organização de Projetos de Investigação	26
2.3.5.	Acompanhamento de Ensaios Clínicos.....	27
2.3.5.1.	Aprovação de Ensaios Clínicos	27
2.3.5.2.	Documentos e Materiais dos Ensaios Clínicos	30
2.3.5.3.	Visitas de Início dos Ensaios Clínicos	31
2.3.5.4.	Recrutamento de Participantes	32
2.3.5.5.	Fase Clínica dos Ensaios Clínicos	33
2.3.5.6.	Visitas de Monitorização dos Ensaios Clínicos	37
2.3.5.7.	Visitas de Encerramento dos Ensaios Clínicos	39
2.3.5.8.	Quadro Resumo dos Ensaios Clínicos.....	40
2.3.6.	Acompanhamento dos Estudos Observacionais	43
2.3.6.1.	Quadro Resumo dos Estudos Observacionais.....	45
2.4.	Aprendizagem Complementar.....	46
2.4.1.	Formações	46
2.4.2.	Reuniões de Investigadores	46
3.	Discussão.....	49
4.	Conclusão.....	51
5.	Perspetivas Futuras.....	53
6.	Referências.....	55

Índice de Figuras

Figura 1: Evolução do Número de Submissões de Ensaaios Clínicos nos Últimos Anos	6
Figura 2: Correlação entre as Fases do Desenvolvimento Clínico e o Tipo de Estudos por Objetivos.	10
Figura 3: Elementos constituintes das Equipas de Investigação.....	19
Figura 4: Etapa para a obtenção do Consentimento Informado Livre e Esclarecido.....	20
Figura 5: Entidades relacionadas com a Atividade de Coordenadora de Ensaaios Clínicos.	24

Índice de Tabelas

Tabela 1: Descrição das Fases Clínicas de um Ensaio Clínico	11
Tabela 2: Funções dos Elementos que constituem uma Equipa de Investigação	18
Tabela 3: Questões frequentes num Questionário de Viabilidade.	28
Tabela 4: Ensaio Clínico a decorrer no Serviço de Endocrinologia.	40
Tabela 5: Ensaaios Clínicos a decorrer no Serviço de Reumatologia	40
Tabela 6: Ensaaios Clínicos a decorrer no Serviço de Oncologia Médica	41
Tabela 7: Ensaaios Clínicos a decorrer no Serviço de Cardiologia	42
Tabela 8: Ensaaios Clínicos a decorrer no Serviço de Infeciologia	43
Tabela 9: Estudos Observacionais a decorrer no Serviço de Oncologia Médica.	45

Lista de Abreviaturas

AIM	–	Autorização para Introdução no Mercado
AR	–	Autoridades Regulamentares
BPC	–	Boas Práticas Clínicas
CE	–	Comissão Europeia
CEIC	–	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CI	–	Centro de Investigação
CILE	–	Consentimento Informado Livre e Esclarecido
CNPD	–	Comissão Nacional de Proteção de Dados
CRD	–	Cadernos de Recolha de Dados
CRO	–	Contract Research Organization
DMARDS	–	Drogas Antirreumáticas Modificadoras da Doença (<i>Disease Modifying Anti Rheumatic Drug</i>)
E.P.E.	–	Entidade Pública Empresarial
HIDP	–	Hospital Infante Dom Pedro
ICH	–	GCP – Princípios de Boas Práticas Clínicas (<i>International Conference Harmonisation – Good Clinical Practice</i>)
INFARMED	–	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos da Saúde
IVRS	–	Sistemas de Resposta Interativa por Voz (<i>Interactive Voice Response System</i>)
IWRS	–	Sistemas de Resposta Interativa por Web (<i>Interactive Web Response System</i>)
MAPA	–	Medição Ambulatória da Pressão Arterial
ME	–	Medicamento Experimental
MTS	–	Melhor Terapêutica de Suporte
PNEC	–	Plataforma Nacional de Ensaios Clínicos
QT	–	Quimioterapia
SFI	–	Serviço de Formação e Investigação
ST	–	Intervalo de ondas S e T
TEV	–	Trombo Embolismo Venoso
TNF – α	–	Fator de Necrose Tumoral α (<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>)
VHC	–	Vírus da Hepatite C
VIH	–	Vírus da Imunodeficiência Humana

1. Introdução

1.1. História do Hospital Infante Dom Pedro, E.P.E.

A história do Hospital Infante Dom Pedro (HIDP) – Aveiro inicia-se em 1895, altura em que o então provedor da Santa Casa, Visconde da Silva Melo, se interessou pela construção de um novo hospital. Em 1899 é adquirido por três contos de reis o terreno e no dia 15 de Outubro de 1901 é lançada a primeira pedra para a construção do novo hospital. As obras concluem-se em finais de 1915, embora já em 1914 tenham sido recebidos os primeiros doentes. Verifica-se entretanto a insuficiência das instalações para responder às necessidades do concelho, em constante crescimento. Assim, e para responder às necessidades da população, em Maio de 1957 iniciam-se as obras para a construção de um novo pavilhão [1].

O Hospital passou a Hospital Distrital de Aveiro, em Maio de 1976. Ainda em 1976 é inaugurado um novo bloco que constitui hoje o atual Bloco Central. Com intenção de assegurar de uma forma eficaz a cobertura hospitalar da zona sul do distrito de Aveiro foi criado o Centro Hospitalar Aveiro - Sul, constituído por duas unidades hospitalares já existentes, o Hospital de Aveiro e o Hospital de Águeda. Com o crescimento de cada instituição surge a necessidade de cada uma assumir a sua própria autonomia [1].

Em 2005, através do Decreto-Lei n.º 233/2005 de 29 de Dezembro, o Hospital Infante Dom Pedro é transformado em Entidade Pública Empresarial (E.P.E.) [1].

A área de influência do HIDP compreende os concelhos de Aveiro, Águeda, Albergaria-a-Velha, Ílhavo, Oliveira do Bairro, Murtosa, Vagos, Estarreja e Sever do Vouga. Apesar de ser o hospital que abrange estes concelhos, o HIDP articula-se em rede, de forma complementar, com os Hospitais Distritais de Estarreja e Águeda [1].

Segundo o Regulamento Interno, o hospital tem por objetivo a prestação de cuidados de saúde, de acordo com o seu grau de diferenciação e o seu posicionamento no contexto do Serviço Nacional de Saúde. No desenvolvimento da sua atividade, o hospital e os seus colaboradores regem-se pelos seguintes valores: Qualidade, Ética, Inovação e Respeito pelo indivíduo [1].

O Serviço de Formação e Investigação (SFI), parte integrante do HIDP e da sua rede colaborativa, é um de muitos serviços que refletem esses valores. O SFI, local selecionado para o desenvolvimento do estágio é, de seguida, caracterizado de forma mais pormenorizada.

1. Introdução

1.2. Serviço de Formação e Investigação

O estágio decorreu no SFI sob a orientação da Dr.^a Maria Vale, coordenadora de ensaios clínicos, estudos observacionais e projetos de investigação do HIDP. O estágio foi realizado em parceria com a minha colega de mestrado Marlene Costa.

Um dos valores, pelos quais o HIDP e a sua rede colaborativa se regem, é a Investigação. Neste contexto o HIDP foi caracterizado, no presente relatório, como centro de investigação (CI). No entanto a implementação do SFI só se efetivou em Janeiro de 2009. Até 2008, a realização de ensaios clínicos, no CI, era da responsabilidade dos serviços onde se realizavam os ensaios clínicos. Com o aumento do número de ensaios clínicos e o consequente aumento do volume de trabalho, surgiu a necessidade de se criar um serviço de investigação com a responsabilidade de assegurar todos os processos e procedimentos que a área de investigação exige. Em adição aos ensaios clínicos, ficam a cargo do serviço de investigação todos os estudos observacionais e projetos de investigação que são aprovados para realização no CI.

A sua associação ao serviço de formação leva a que seja designado de Serviço de Formação e Investigação. Este serviço tem como objetivo propiciar formação e facilitar a realização de investigação no CI.

O SFI tem as suas atividades divididas nas seguintes áreas funcionais [1]:

- Núcleo de formação de colaboradores do HIDP;
- Núcleo de formação pré e pós graduado interinstitucional;
- Direção do internato médico;
- Núcleo de investigação.

As atividades realizadas como coordenadora de ensaios clínicos, estudos observacionais e projetos de investigação foram alocadas somente ao núcleo de investigação.

Para desempenhar atividades relacionadas com a área da investigação clínica e para que o CI possa ser considerado um centro de excelência, este deve cumprir alguns requisitos no que diz respeito às boas práticas clínicas (BPC), uma vez que estas correspondem a “um conjunto de requisitos de qualidade, em termos éticos e científicos, reconhecidos a nível internacional, que devem ser respeitados na conceção, na realização, no registo e na notificação dos ensaios clínicos que envolvam a participação de seres humanos, e cuja observância constitui uma garantia de proteção de direitos, de segurança e do bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos, bem como da credibilidade dos ensaios” [2].

1.3. Objetivos do Estágio

O estágio na área da investigação clínica tem como objetivo a formação complementar académica através do contacto direto com a realidade de uma instituição, o HIDP, que desenvolve atividades relacionadas com a investigação clínica.

A formação como coordenadora de ensaios clínicos, estudos observacionais e projetos de investigação permite a aplicação e treino em situações concretas de todos os conhecimentos e competências teórico-práticas adquiridas durante a formação académica na Licenciatura em Ciências Biomédicas e na componente curricular do Mestrado em Biomedicina Farmacêutica.

Especificamente pretende-se com a realização do estágio curricular:

- Conhecer e integrar atividades inerentes ao funcionamento de um CI;
- Saber como coordenar diferentes ensaios clínicos e estudos observacionais em diferentes especialidades médicas;
- Coordenar as diferentes etapas de realização de ensaios clínicos e estudos observacionais;
- Adquirir e desenvolver espírito crítico face a situações concretas na área da investigação clínica;
- Adquirir competências, qualificações e conhecimento multidisciplinar para uma coordenação eficiente no CI;
- Aprofundar conhecimentos na área da investigação clínica;
- Estabelecer uma rede de contactos entre as diversas entidades envolvidas na vasta área da investigação clínica.

1.4. Estado da Arte dos Ensaios Clínicos

❖ Tendências Globais

O cenário atual na área dos ensaios clínicos traduz-se no incumprimento de prazos planeados para a realização de ensaios clínicos assim como no recrutamento de participantes [3]. Concomitantemente os ensaios clínicos estão a tornar-se mais dispendiosos devido ao aumento das atividades e da complexidade envolvida no desenvolvimento de novas terapêuticas [3].

Atualmente observa-se uma tendência para a globalização dos ensaios clínicos, com a realização de ensaios clínicos em centros de investigação a nível internacional, com especial interesse nas regiões em desenvolvimento como a Ásia, América Latina e China. A escolha destes países justifica-se pela sua simplicidade regulamentar [4]. Existe portanto a tendência para a implementação de ensaios clínicos em países pouco regulados, o que permite o rápido início e conclusão dos ensaios clínicos. Nesta situação o retorno do investimento é superior ao habitual, uma vez que se obtêm resultados mais rapidamente [4].

Nos últimos anos a contratação de empresas prestadoras de serviços, as chamadas *Contract Research Organization*¹ (CRO), tornou-se uma estratégia importante para as companhias farmacêuticas. A contratação deste tipo de empresas tem como objetivo reduzir o tempo para a

¹ «*Contract Research Organization*» é uma pessoa ou organização contratada pelos promotores para realizar uma ou mais das suas obrigações, também designada de representante do promotor. Esta delegação de responsabilidades deve ficar definida em contrato [5].

1. Introdução

introdução do produto no mercado e os custos do desenvolvimento de novas terapêuticas. A globalização da investigação no seio do sector da indústria farmacêutica resultou num aumento da contratação de CRO's. Estas empresas desenvolvem todo o tipo de atividades relacionadas com a investigação e desenvolvimento de novos produtos. Esta contratação tem como objetivo auxiliar as companhias farmacêuticas no fabrico de novos produtos terapêuticos e de diagnóstico a um custo reduzido, num curto espaço de tempo, sem comprometer a qualidade da investigação [3 e 6].

No entanto esta globalização tem algumas limitações, nomeadamente as relacionadas com a aceitação, a fiabilidade e veracidade dos dados gerados, uma vez que pode existir a dificuldade na elaboração de conclusões científicas válidas com os dados obtidos a partir de populações diversificadas, tanto a nível genético, cultural como socioeconómico [4].

Como vantagens associadas à globalização dos ensaios clínicos encontra-se, o aceleração da entrada de novas terapêuticas no mercado, possibilitando aos participantes um maior acesso aos cuidados de saúde, sendo esta a forma de fornecer acesso à terapêutica nas regiões em desenvolvimento onde não existem muitas outras opções para o fazer, e ainda o aumento do retorno do investimento resultante da rápida entrada de novas terapêuticas no mercado [4].

❖ Tendências Nacionais

A importância dos ensaios clínicos em Portugal está diretamente relacionada com a capacidade de se realizar investigação clínica, uma vez que esta constitui para muitos doentes a principal forma de acesso a terapêuticas inovadoras, dado que em diversas patologias não existem alternativas terapêuticas. Desta forma, a realização de investigação gera novos conhecimentos e informações relevantes para o desenvolvimento de novas terapêuticas [7].

Os ensaios clínicos são essenciais, uma vez que são a forma de confirmar a segurança e eficácia de novos fármacos, bem como para testar novas utilizações de medicamentos já comercializados [8]. Contudo os ensaios clínicos estão hoje sujeitos a um nível de complexidade cada vez maior; os requisitos legais, regulamentares e éticos são também eles cada vez mais exigentes, o que faz com que haja uma redução significativa no número submissões de ensaios clínicos [9].

O número de ensaios clínicos na Europa tem vindo a estagnar ou mesmo a diminuir. Portugal tem seguido a tendência, conjugada com fatores que contribuem para o limitado desenvolvimento da investigação clínica na área dos medicamentos. Para identificar e resolver os principais constrangimentos à realização de ensaios clínicos com medicamentos em Portugal, foi constituída a Plataforma Nacional de Ensaios Clínicos (PNEC), dinamizada pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos da Saúde (INFARMED). Esta iniciativa pretende promover a investigação clínica de elevada qualidade, garantindo a eficiência do processo e contribuindo para o desenvolvimento de centros de excelência [10].

A implementação de um ensaio clínico em Portugal está dependente da autorização do INFARMED, da autorização da Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd) e da emissão de parecer favorável da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e ainda das autorizações

dos conselhos de administração de cada hospital proposto para a realização de ensaios clínicos [11]. O processo de aprovação torna-se assim moroso, tanto pela burocracia exigida como pelos tempos de aprovação, uma vez que envolve a participação de diversas autoridades regulamentares (AR).

O tempo médio para a avaliação de um ensaio clínico pelo INFARMED é de quarenta e dois dias, dentro de um prazo máximo legal de sessenta dias [12].

Segundo o plano de atividades da CEIC durante o ano 2010, as estatísticas descritivas do tempo em dias para a emissão do parecer final foi em média de sessenta dias [13].

Relativamente aos tempos de resposta por parte da CNPD e das administrações hospitalares, não existem tempos definidos para a avaliação científica e para a emissão do seu parecer.

Todo este processo de aprovações afeta negativamente o tempo real existente para a inclusão de participantes nos ensaios clínicos, traduzindo-se num menor número de participantes incluídos nos CI e, consequentemente, no não cumprimento dos compromissos inicialmente propostos por cada CI [7].

Segundo o debate promovido pelo INFARMED – “Ensaio Clínicos: Constrangimentos e Oportunidades”, a ausência de condições que propiciem o desenvolvimento de ensaios clínicos em unidades hospitalares, a falta de formação específica, dificuldades no cumprimento dos requisitos inerentes às boas práticas clínicas, a pesada carga burocrática exigida em contexto da proteção de dados e a morosidade dos processos, nomeadamente ao nível das comissões de ética das unidades hospitalares, são fatores que caracterizam a realidade portuguesa [12].

De acordo com as estatísticas da unidade de ensaios clínicos do INFARMED (Figura 1) constata-se que existe uma redução no número de ensaios clínicos submetidos para pedido de autorização desde 2009. De 2009 para 2010 houve uma redução de 7,75% no número de pedidos de autorização. Relativamente a 2011, se se mantiver um número de submissões idêntico ao do primeiro trimestre de 2011, também se verificará no final do ano uma redução significativa do número de pedidos de autorização de ensaios clínicos.

1. Introdução

A Figura 1 representa a tendência para a redução do número de pedidos de submissão de ensaios clínicos em Portugal.

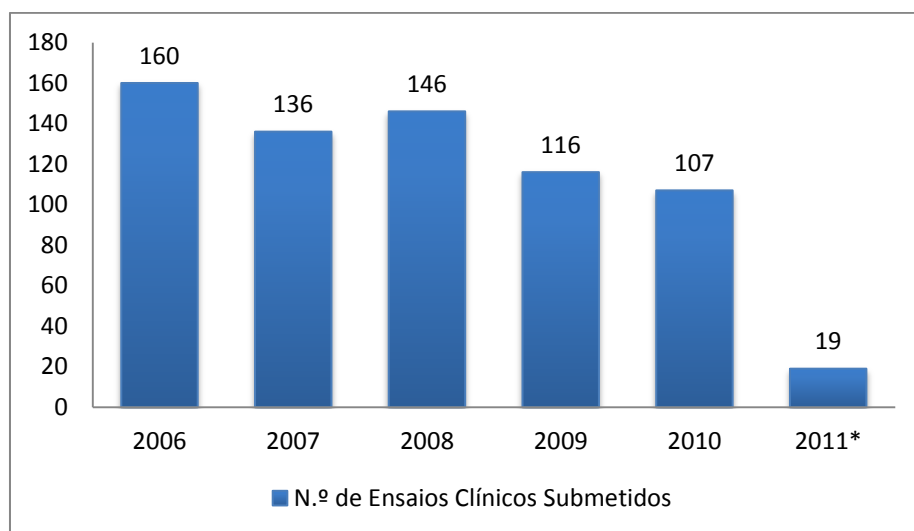


Figura 1: Evolução do Número de Submissões de Ensaaios Clínicos nos Últimos Anos [11].
2011*: Primeiro trimestre de 2011

No início do estágio acompanhei dez ensaios clínicos e dois estudos observacionais que se encontravam a decorrer no CI. Nos dez meses de estágio, foram submetidos e aprovados pelo conselho de administração do CI mais dez ensaios clínicos e mais dois estudos observacionais. Ao fim dos dez meses encontravam-se em fase de aprovação no CI três novos ensaios clínicos. Apesar da tendência nacional sugerir uma redução no número de submissões de ensaios clínicos, o mesmo parece não ser aplicável à realidade do CI. Contudo, esta apreciação é feita, apenas, de acordo com o número de ensaios clínicos e estudos observacionais submetidos a aprovação ao CI, durante o período de estágio.

2. Aprendizagem/Experiência Monodisciplinar em Investigação Clínica

Este tópico inclui informação relativa à área de investigação clínica, descrevendo em profundidade as funções realizadas como coordenadora de ensaios clínicos, estudos observacionais e projetos de investigação, estando descritas todas as atividades realizadas nesses âmbitos.

2.1. Ensaios Clínicos

No decorrer do período de estágio a atividade como coordenadora esteve maioritariamente direcionada para a área dos ensaios clínicos.

Os ensaios clínicos englobam uma série de estudos de investigação e pelo cariz ético e deontológico que possuem, incluem-se numa área fortemente legislada, com objetivos bem definidos e com fases bem delineadas.

❖ Propósito dos Ensaios Clínicos

A etapa mais importante no processo de desenvolvimento de um fármaco é a realização de ensaios clínicos [14].

Por definição, ensaio clínico é “qualquer investigação conduzida no ser humano destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais² (ME), ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais ME, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais ME a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” [2].

“Os ensaios clínicos são cuidadosamente desenhados, conduzidos e controlados segundo protocolos³ consensuais que asseguram o cumprimento de elevados padrões de segurança, terapêutica dos participantes, qualidade e interpretação dos dados” [15].

² «Medicamento Experimental» é a forma farmacêutica de uma substância ativa ou placebo, testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos cuja introdução no mercado haja sido autorizada, mas sejam utilizados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada, ou sejam utilizados para um indicação não autorizada ou destinados a obter mais informações sobre a forma autorizada [2].

³ «Protocolo» é o documento que descreve os objetivos, a conceção, a metodologia, os aspetos estatísticos e a organização de um ensaio, incluindo as versões sucessivas e as alterações daquele documento [2].

A importância dos ensaios clínicos é fundamentada na medicina baseada na evidência. A medicina baseada na evidência é o processo de pesquisa sistemática, de validação e de aplicação dos dados da investigação atual como base para a tomada de decisões clínicas [16]. Esta é fundamental na prática clínica diária no que diz respeito aos seguintes aspetos [17]:

- Melhoria da compreensão da história natural das doenças;
- Avaliação da segurança e da eficácia de uma nova terapêutica ou novo dispositivo médico numa população específica de doentes;
- Avaliação da segurança e da eficácia de doses distintas daquelas que são usadas habitualmente;
- Avaliação da segurança e da eficácia de um produto já comercializado para uma nova indicação terapêutica;
- Avaliação de novas terapêuticas se são mais eficazes para a condição médica dos doentes do que os *standards* já utilizados;
- Comparação da eficácia de duas ou mais intervenções aprovadas para uma patologia específica.

A redução da incerteza na utilização de novas terapêuticas e intervenções médicas pode ser conseguida através dos resultados que advêm dos ensaios clínicos. Desta forma, os ensaios clínicos são um meio bastante útil para tratar, prevenir e diagnosticar doenças.

❖ Legislação Aplicável aos Ensaio Clínicos

A realização de ensaios clínicos com medicamentos para uso humano é uma área extremamente regulamentada, de grande complexidade a nível científico, ético e legal.

Toda a regulamentação visa garantir o respeito pelo princípio da dignidade humana e dos seus direitos fundamentais [2]. É também importante a prevalência dos direitos dos participantes⁴ sobre os interesses da ciência e da sociedade [2]. Deve existir sempre um equilíbrio entre o progresso da medicina e a segurança dos participantes. A regulamentação inerente aos ensaios clínicos é a forma de assegurar esse equilíbrio, para além de garantir a qualidade e viabilidade dos resultados [18].

Sempre que este assunto surge é necessário identificar e ter em atenção a legislação e regulamentação aplicável, nomeadamente:

- ✓ Declaração de Helsínquia (versão 2008) [19].
- ✓ ICH – GCP E6 – Princípios das boas práticas clínicas [5].
- ✓ Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril de 2001 – Relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano [20].

⁴ «Participante» é a pessoa que participa nos ensaios clínicos quer como recetor do ME quer para efeitos de controlo [2].

- ✓ Decreto-Lei nº 46/2004 de 19 de Agosto – Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano [2].
- ✓ Deliberação nº 333/2007 - Sobre a proteção de dados pessoais nos ensaios clínicos com medicamentos de uso humano [21].
- ✓ Lei nº 67/98 de 26 de Outubro – Lei da Proteção de Dados Pessoais (transpõe para a ordem jurídica portuguesa a Diretiva nº 95/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de Outubro de 1995, relativa à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento dos dados pessoais e à livre circulação desses dados) [22].
- ✓ Decreto-Lei nº 102/2007 de 2 de Abril – Estabelece os princípios e diretrizes de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos especiais aplicáveis às autorizações de fabrico ou importação desses produtos, transpondo para a ordem jurídica interna a Diretiva n.º 2005/28/CE, da Comissão, de 8 de Abril [23].

❖ Fases de Desenvolvimento de Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos podem ser classificados de acordo com a fase em que ocorrem durante o desenvolvimento clínico ou pelos seus objetivos.

O desenvolvimento clínico de uma terapêutica é muitas vezes descrito como sendo composto de quatro fases temporais, Fase I a Fase IV. Cada fase de desenvolvimento fornece uma base pouco adequada para a classificação dos ensaios clínicos, uma vez que um determinado tipo de ensaio clínico pode ocorrer em diversas fases. Um sistema de classificação por objetivos é preferível. As fases temporais não implicam uma ordem fixa de acontecimentos, na medida em que para alguns planos de desenvolvimento de novas terapêuticas a sequência típica dos estudos não é apropriada. Por exemplo, pode acontecer que estudos de farmacologia humana que são normalmente realizados durante a Fase I, sejam realizados durante as outras três fases, continuando, mesmo assim, a ser designados de estudos de Fase I. A Figura 2 demonstra a correlação entre os dois sistemas de classificação, as fases do desenvolvimento clínico e o tipo de estudos por objetivos. A distribuição dos pontos na figura evidencia que os tipos de estudos não são correspondentes com as fases de desenvolvimento clínico. Os círculos sombreados mostram os tipos de estudos geralmente realizados em cada fase do desenvolvimento clínico. Os círculos brancos mostram tipos de estudos que podem ser realizados durante qualquer fase de desenvolvimento clínico, mas que são menos usuais. Cada círculo representa um estudo individual [24].

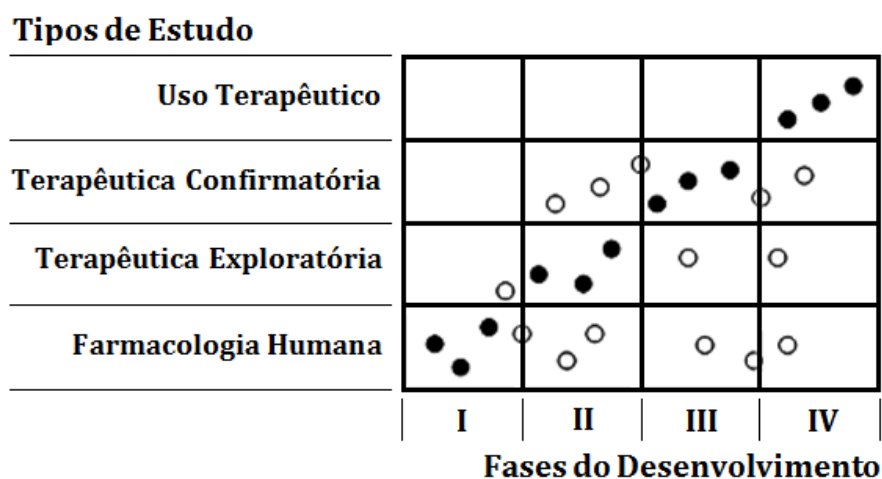


Figura 2: Correlação entre as Fases do Desenvolvimento Clínico e o Tipo de Estudos por Objetivos [24].

Cada fase tem por base os resultados da fase anterior. Para que o ME possa ser avaliado numa fase seguinte, os resultados da fase anterior têm que demonstrar um perfil de segurança aceitável, para que não coloque em risco a segurança dos participantes [24]. Cada fase envolve um número crescente de participantes.

As fases do desenvolvimento clínico estão descritas de forma sucinta na Tabela 1 [24 e 8].

Tabela 1: Descrição das Fases Clínicas de um Ensaio Clínico [24 e 8].

Fase I	Farmacologia Humana	Tipo de estudo:	Sem objetivos terapêuticos.
		Objetivo:	Avaliação inicial de segurança, tolerabilidade, perfil farmacocinético e farmacodinâmico do ME.
		População:	Voluntários saudáveis e por vezes indivíduos com patologias graves; grupos de 20 a 80 pessoas.
		Duração:	Semanas.
Fase II	Terapêutica Exploratória	Tipo de estudo:	Objetivos terapêuticos.
		Objetivo:	Avaliação da eficácia terapêutica, determinação da dose e do regime terapêutico e relação dose/resposta.
		População:	Doentes com a patologia ou a condição em estudo; grupos de 25 a 100 pessoas.
		Duração:	Semanas a meses.
Fase III	Terapêutica Confirmatória	Tipo de estudo:	Objetivos terapêuticos pré – AIM.
		Objetivo:	Demonstrar/confirmar o benefício terapêutico (ensaios comparativos, multicêntricos) ⁵ , monitorizar a eficácia e segurança; obtenção de AIM.
		População:	Grupos de 200 a 10000 pessoas.
		Duração:	Meses a anos.
Fase IV	Uso Terapêutico	Tipo de estudo:	Pós-AIM.
		Objetivo:	Otimizar o uso da terapêutica, avaliar interações medicamentosas, estudos de suporte ao marketing, pesquisa de novas formulações.
		População:	1000 a milhões de pessoas.
		Duração:	Anos.

A realização de ensaios clínicos de Fase I, II e III são essenciais para a aprovação das novas terapêuticas pelas AR competentes.

❖ Implementação de Ensaios Clínicos

A implementação de um ensaio clínico é um processo que pode ser dividido em várias etapas. Numa fase inicial, o ensaio clínico é submetido às AR envolvidas no processo de aprovação dos ensaios clínicos.

⁵ «Ensaio Multicêntrico» é o ensaio clínico realizado de acordo com um único protocolo, em mais de um CI e, consequentemente, por dois ou mais investigadores [2].

Depois da obtenção da aprovação, dá-se a execução dos ensaios clínicos, que têm o seu início com a realização das visitas⁶ de início no CI. Depois destas visitas, inicia-se o recrutamento dos possíveis participantes e começam a ser executadas as visitas e os procedimentos específicos de cada ensaio clínico. No decorrer dos ensaios clínicos os monitores⁷ realizam visitas de monitorização ao CI, para efetuar o acompanhamento e avaliar o progresso dos ensaios clínicos.

Assim que os participantes terminam a fase de tratamento com o ME e a fase de seguimento, período no qual é avaliada a segurança e eficácia do ME [25], ocorrem as visitas de encerramento dos ensaios clínicos. Estas visitas determinam o fim da realização de qualquer procedimento efetuado no âmbito dos ensaios clínicos.

❖ Autoridades Regulamentares

Antes de qualquer ensaio clínico ser realizado, os resultados de estudos não clínicos ou estudos em humanos anteriores devem ser suficientes para indicar que o ME é seguro para a investigação proposta em humanos [24].

A realização de ensaios clínicos depende de uma avaliação prévia que conclua que os potenciais benefícios individuais para os participantes nos ensaios clínicos e para outros participantes, atuais ou futuros, superam os eventuais riscos e inconvenientes previsíveis [2].

Todas as propostas de realização de ensaios clínicos devem ser obrigatoriamente submetidas por parte dos promotores às AR (INFARMED, CEIC, CNPD e Administrações Hospitalares), estando sujeitas a uma aprovação por parte das mesmas. As AR têm por função avaliar os vários aspetos relacionados com ensaios clínicos e de emitir o seu parecer, autorizando ou não a realização dos mesmos.

A autorização concedida pelo INFARMED e pela CEIC para a realização de ensaios clínicos é apenas válida para Portugal [26].

O INFARMED, sob a tutela do Ministério da Saúde, é a autoridade reguladora nacional que avalia, autoriza, regula e controla os medicamentos de uso humano, bem como os produtos de saúde, designadamente os dispositivos médicos e os produtos cosméticos e de higiene corporal. A sua principal missão é garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos, e dos produtos de saúde, prevenindo os riscos decorrentes da sua utilização, assegurando os mais elevados padrões de saúde pública e a defesa dos interesses do consumidor [27].

A CEIC é um organismo independente constituído por profissionais ligados à saúde e a outras áreas de atividade, que funciona na dependência do Ministro da Saúde, junto do INFARMED, cuja missão é garantir a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos, através da emissão de um parecer ético sobre os protocolos de investigação que lhe são submetidos [28].

⁶ «Visitas» são consultas programadas realizadas no âmbito de ensaios clínicos e estudos observacionais em que os participantes realizam todos os procedimentos especificados nos protocolos.

⁷ «Monitor» é o profissional, dotado de necessária competência científica ou clínica, designado pelos promotores para acompanhar os ensaios clínicos e para os manter permanentemente informados, relatando a sua evolução e verificando as informações e dados coligidos [2].

A CNPD é uma entidade administrativa independente com poderes de autoridade, que funciona junto da Assembleia da República. Tem como atribuição genérica controlar e fiscalizar o processamento de dados pessoais, em rigoroso respeito pelos direitos do homem e pelas liberdades e garantias consagradas na Constituição e na Lei [29].

As Administrações Hospitalares são órgãos nomeados pelo Governo e são quem gere os Hospitais; o Presidente, o Vogal, o Diretor Clínico e o Enfermeiro Diretor são elementos constituintes das administrações hospitalares e têm a função de validar os ensaios clínicos submetidos a aprovação no CI [1].

Um ensaio clínico só pode ter início no CI após parecer favorável de todas as entidades supracitadas.

❖ Submissão às Autoridades Regulamentares

Antes da Submissão às AR

Na etapa que antecede a submissão dos ensaios clínicos às AR, existe um contacto inicial entre os promotores dos ensaios clínicos, o(s) investigador(es)⁸ principal(ais) (IP) e os coordenadores de ensaios clínicos, através dos monitores.

Os monitores são designados pelos promotores. Porém os promotores podem eleger a nível nacional representantes para realizarem uma ou mais das funções dos promotores, designados por representantes dos promotores ou por CRO.

Os monitores devem estar adequadamente treinados e devem ter conhecimento científico e/ou clínico necessário para monitorizar os ensaios clínicos. As suas qualificações devem estar devidamente documentadas. Devem ainda conhecer em profundidade o ME, os protocolos, os formulários de obtenção do consentimento informado livre e esclarecido (CILE) e qualquer outra informação escrita fornecida aos participantes, os procedimentos e regras dos promotores, as boas práticas clínicas e a legislação aplicável [2].

A seleção e identificação de potenciais IPs são da responsabilidade dos promotores ou dos seus representantes e pode ser realizado através de uma visita de seleção. Nestas visitas, os monitores apresentam os protocolos aos potenciais IPs e são discutidos os principais critérios de inclusão e exclusão de participantes, procedimentos específicos, avaliação de recursos das equipas (humanos e materiais), ensaios competitivos a decorrer em simultâneo durante o período de recrutamento, entre outros assuntos. No entanto, pode existir uma referência prévia dos IPs ou do CI por indicação de outros IPs, ou por sugestão de outros serviços médicos. A experiência prévia de participação em ensaios clínicos é um fator marcante, mas não decisivo, para a seleção ou identificação de IPs.

⁸ «Investigador» é um médico ou uma outra pessoa que exerça profissão reconhecida em Portugal para o exercício da atividade de investigação, devido às habilitações científicas e à experiência na prestação de cuidados a doentes que a mesma exija, que se responsabiliza pela realização dos ensaios clínicos no CI e, sendo caso disso, pelas equipas que executam os ensaios nesse CI; neste caso pode ser designado investigador principal [2].

Antes de ser partilhada qualquer informação escrita ou verbal entre os promotores ou seus representantes e os IPs, deve ser estabelecido um acordo de confidencialidade, através da assinatura e datação de um documento para o efeito. Após a assunção do compromisso de confidencialidade é enviado aos IPs um resumo dos protocolos dos ensaios clínicos e os questionários de viabilidade. Os IPs devem responder às questões preliminares colocadas para determinar e documentar a viabilidade dos ensaios clínicos. São normalmente realizados através de um questionário específico do ensaio clínico onde, consoante a avaliação da doença, os objetivos, o desenho do estudo, o possível recrutamento, os procedimentos específicos, as condições do CI e a existência de outros ensaios concorrentes, é determinada a incompatibilidade ou a viabilidade em promover e implementar o ensaio clínico no CI.

Esta fase de avaliação é crítica e de extrema importância para o CI e para os promotores ou seus representantes [30]. Os IPs devem verificar as contrariedades que os ensaios clínicos podem representar para o CI, o tempo que será despendido, a capacidade de cumprir os protocolos e respetivos procedimentos específicos, e avaliar se a constituição das equipas de investigação é adequada à capacidade necessária para a implementação e condução dos ensaios clínicos.

Para os promotores ou seus representantes é a fase em que são avaliadas as variáveis tempo, capacidade de recrutamento e custo dos ensaios clínicos [30]. Nesta fase, os promotores ou seus representantes analisam qual ou quais os CI que apresentam maior aptidão para os ensaios clínicos em questão. Para tal, os promotores ou seus representantes têm em consideração o interesse dos IPs em implementar os ensaios clínicos, o número de participantes elegíveis esperados para o recrutamento, a experiência prévia em ensaios clínicos idênticos, o recrutamento em ensaios clínicos anteriores, a experiência e a formação de todas as equipas de investigação do CI, as condições do CI nomeadamente os serviços farmacêuticos e os serviços de patologia clínica, entre outros aspetos.

A seleção de um CI é aprovada pelos representantes do promotor ou pelos próprios promotores com base na informação recolhida.

É estabelecido também um contrato financeiro, que deve ser aprovado pelo conselho de administração do CI e deve ser celebrado entre as partes envolvidas, o promotor, o IP e o conselho de administração.

Durante e Após a Submissão às AR

Nesta fase o CI deve manter o interesse em saber como está a decorrer o processo de aprovação dos ensaios clínicos e, caso existam questões colocadas, deve haver uma rápida colaboração do CI na elaboração das respostas. Os IPs e todas as equipas de investigação devem demonstrar disponibilidade caso seja necessário comparecer às sessões de esclarecimento das AR [17].

Após a submissão às AR os promotores solicitam a autorização para a realização dos ensaios clínicos ao conselho de administração do CI.

❖ Realização de Ensaios Clínicos

A realização de ensaios clínicos contempla três fases, as visitas de início dos ensaios clínicos, as visitas de monitorização e a visitas de encerramento.

Todas estas visitas são descritas de forma sucinta nos tópicos seguintes.

2.1.1. Visitas de Início

As visitas de início ocorrem quando os protocolos, os CILEs e os cadernos de recolha de dados⁹ (CRD) estão aprovados de acordo com a legislação aplicável, quando estão validados os contratos financeiros, quando os sistemas de randomização¹⁰ estão ativados, se aplicável, e quando o ME se encontra armazenado e disponível nos serviços farmacêuticos segundo os requisitos exigidos nos protocolos [17 e 31].

Após o agendamento das visitas de início entre os monitores e as equipas de investigação, ocorre o início dos ensaios clínicos no CI.

O objetivo destas visitas é deixar o CI apto para o correto início dos ensaios clínicos [25]. Esta é uma fase crucial no decorrer dos ensaios clínicos. Um correto começo dos ensaios clínicos é uma etapa fundamental para o decorrer dos mesmos.

Durante as visitas de início os monitores dos ensaios clínicos fazem uma introdução geral sobre a legislação aplicável aos ensaios clínicos e às boas práticas clínicas. São apresentados a todas as equipas de investigação, os protocolos e os procedimentos específicos dos ensaios clínicos, as brochuras do investigador¹¹, bem como os procedimentos para a seleção de participantes, critérios de inclusão e exclusão, desenhos do estudo, ME, entre outros.

Os monitores procedem à explicação do preenchimento de documentação relativa aos ensaios clínicos, apresentam aos IPs e equipas de investigação os *dossiers* do investigador¹², exemplificam num modo de treino o preenchimento dos CRD, e alertam também para a importância da farmacovigilância, relato de eventos adversos¹³ e eventos adversos graves¹⁴.

Aos farmacêuticos que são responsáveis pelo armazenamento, dispensa e contabilização do ME, é dado treino pelos monitores sobre o local e as condições de armazenamento do ME e preenchimento do registo da dispensa e receção do ME, cujas especificações estão descritas nos protocolos.

⁹ «Caderno de recolha de dados» é o documento impresso ou eletrónico desenhado para registar toda a informação requerida nos protocolos para ser reportado aos promotores ou seus representantes por cada participante nos ensaios clínicos [5].

¹⁰ «Randomização» é o processo de atribuição de participantes para o grupo de tratamento ou grupo de controlo utilizando um modo aleatório para reduzir viés [2].

¹¹ «Brochura do Investigador» é a compilação dos dados clínicos e não clínicos relativos ao(s) ME(s) pertinentes para o estado desse ou desses medicamentos no ser humano [2]. A informação deve ser atualizada de forma periódica no decurso dos ensaios clínicos [25].

¹² «Dossier do Investigador» reúne o conjunto de documentos arquivados no CI, necessários à gestão diária de um ensaio clínico e disponível para revisão pelas AR, promotores ou seus representantes [25].

¹³ «Evento adverso» é qualquer manifestação nociva registada num doente ou num participante tratado por um medicamento, independentemente da existência de relação causal com o tratamento [2].

¹⁴ «Evento adverso grave» é a manifestação que, independente da dose administrada, provoque a morte, ponha em perigo a vida do participante, requeira hospitalização ou prolongamento de hospitalização, resulte em deficiência ou incapacidade significativas ou duradouras ou se traduza em anomalia ou malformação congénita ou que seja considerada clinicamente relevante pelos investigadores [2].

2. Aprendizagem/Experiência Monodisciplinar em Investigação Clínica

Aos enfermeiros responsáveis os monitores explicam todos os procedimentos clínicos descritos nos protocolos aplicáveis à prática de enfermagem.

Nos casos em que há envio de amostras biológicas para um laboratório central, os monitores são responsáveis por treinar todas as equipas de investigação para a preparação dos *kits* laboratoriais, para a recolha das amostras biológicas e para o envio das mesmas. As equipas de investigação devem ficar com todas as instruções necessárias para o manuseamento e envio dessas mesmas amostras.

Os laboratórios centrais são escolhidos pelos promotores ou seus representantes, para que o processamento das amostras biológicas de todos os CIs envolvidos nos ensaios clínicos possam ser analisadas e processadas através dos mesmos equipamentos, com as mesmas calibrações e se possível analisadas pelo mesmo técnico, garantindo desta forma a integridade dos resultados.

Relativamente à documentação dos ensaios clínicos, nestas visitas são assinados documentos específicos, como o formulário de delegação de responsabilidades, documento que contém todos os elementos definidos pelos IPs que constituem as equipas de investigação, suas funções e responsabilidades; sendo assinado pelos IPs, e se aplicável pelos co-investigadores¹⁵, ambos devem assinar também o formulário de interesses financeiros.

Os IPs e os co-investigadores são designados no relatório como investigadores. Sempre que alguma tarefa seja da responsabilidade dos IPs, estes serão assim referidos.

Cada elemento das equipas de investigação elabora um *Curriculum Vitae* para que as suas qualificações fiquem documentadas. Sendo este documento atualizado anualmente.

Todos estes documentos, depois de assinados e datados, são arquivados nos *dossiers* do investigador. Esta atividade é crucial no sentido de que toda a documentação relativa aos ensaios clínicos é de extrema importância e deve ser arquivada em conjunto de forma a garantir uma consulta rápida e eficiente sempre que necessário.

O sistema para a inserção dos dados dos diferentes participantes é escolhido e criado pelos promotores dos ensaios clínicos ou pelos seus representantes, podendo estes optar pelo registo em papel ou pelo registo eletrónico, sendo designados por CRD em papel ou por CRD eletrónicos, respetivamente.

Relativamente às visitas dos participantes, os monitores explicam e exemplificam o uso dos CRD, onde se regista a informação recolhida nessas visitas.

Para além do sistema de registo dos dados, os monitores explicam e exemplificam também os sistemas utilizados para efetuar a randomização¹⁶ dos participantes. Essa randomização pode ser realizada telefonicamente ou através da Web. As siglas utilizadas para designar a forma como é efetuada a randomização são o IVRS (Sistemas de Resposta Interativa por Voz - *Interactive Voice Response System*) e o IWRS (Sistemas de Resposta Interativa por web - *Interactive Web Response System*), o primeiro para o telefone e o segundo para a Web [32]. Os monitores devem garantir o treino do(s) elemento(s) responsável(eis) por esta tarefa.

¹⁵ «Co-Investigador» é um membro individual das equipas de investigação designado e supervisionado pelos IPs no CI para realizar procedimentos relacionados com os ensaios clínicos [5].

¹⁶ «Randomização» é o método de alocação de participantes a diferentes grupos ou braços de um ensaio clínico baseado no acaso [25].

Os sistemas de IVRS e de IWRS são desenhados por entidades externas segundo requisitos especificados pelos promotores ou seus representantes. Estes sistemas, para além da randomização de participantes para os ensaios clínicos, permitem a realização de outras atividades, como:

- A atribuição do número de seleção de participantes;
- O registo de reentrada de participantes;
- O registo de falhas na seleção de participantes;
- A atribuição do ME subsequente a cada nova visita;
- O registo de visitas programadas e não programadas;
- A confirmação dos números do ME atribuído aos participantes;
- O registo de ajustes de dose do ME;
- O registo de suspensão ou reinício do ME;
- A confirmação de receção de ME no CI;
- O registo de valores laboratoriais;
- O registo da descontinuação de participantes por conclusão dos ensaios clínicos;
- O registo de descontinuação por morte.

Em ambos os sistemas é possível aceder ao suporte técnico, este pode ser utilizado em caso de dúvida ou mesmo para o esclarecimento de questões que surjam durante ao decorrer dos ensaios clínicos.

❖ Equipa de Investigação

Designa-se por equipa de investigação o conjunto de pessoas coletivamente responsáveis pela implementação e condução de um ensaio clínico no CI. O CI e os IPs devem garantir que todos os elementos das equipas dispõem das habilitações científicas e experiência necessária ao exercício das atividades de investigação e de prestação de cuidados aos participantes dos ensaios clínicos [25].

A constituição de uma equipa de investigação de qualidade é um passo fundamental para o sucesso de um ensaio clínico.

Os elementos das equipas de investigação são nomeados e selecionados pelos IPs dos ensaios clínicos, sendo alocadas a cada elemento das equipas funções específicas. Algumas destas funções encontram-se descritas na Tabela 2 [5].

2. Aprendizagem/Experiência Monodisciplinar em Investigação Clínica

Tabela 2: Funções dos Elementos que constituem uma Equipa de Investigação [2; 5].

Elementos da Equipa	Funções
Investigadores	<ul style="list-style-type: none">- Realizar ensaios clínicos em conformidade com as exigências legais e regulamentares aplicáveis;- Informar e esclarecer os participantes, os seus representantes legais ou testemunhas;- Obter o CILE;- Cumprir o dever de recolha, registo e notificação de reações e eventos adversos;- Propor aos promotores alterações aos protocolos, bem como a suspensão de ensaios clínicos, sempre que ocorram razões justificativas;- Assegurar o registo rigoroso dos documentos fonte¹⁷, bem como de todas as informações recolhidas durante os ensaios clínicos;- Garantir a confidencialidade na preparação, realização e conclusão dos ensaios clínicos, bem como das informações respeitantes aos participantes;- Responsabilizar-se pelo acompanhamento médico dos participantes durante e após a conclusão dos ensaios clínicos;- Avaliações clínicas e físicas;- Receção do ME dos participantes;- Disponibilidade para a condução dos ensaios clínicos.
Coordenadores de Ensaio Clínicos	<ul style="list-style-type: none">- Participação na gestão de todos os procedimentos dos ensaios clínicos;- Interligação com as entidades internas no CI como o serviço de patologia clínica, os serviços farmacêuticos, as equipas de enfermagem, mas principalmente com os investigadores;- Ligações externas com os promotores, monitores, laboratórios centrais, entre outros;- Preenchimento dos CRD e pré-preenchimento de documentos;- Acompanhamento da execução dos ensaios clínicos;- Processamento de amostras biológicas;- Envio de amostras para os laboratórios centrais;- Arquivo da documentação.
Serviços Farmacêuticos	<ul style="list-style-type: none">- Receção do ME;- Armazenamento do ME (segundo as condições protocoladas);- Controlo das temperaturas de armazenamento;- Preparação e dispensa do ME;- Armazenamento do ME utilizado (para contabilização).
Equipas de Enfermagem	<ul style="list-style-type: none">- Avaliações físicas;- Administração do ME (se aplicável);- Colheita de amostras biológicas para avaliações laboratoriais de rotina;- Comunicação de acontecimentos adversos que detetem aos investigadores;- Processamento de amostras biológicas.
Técnicos	Responsáveis pela realização de análises laboratoriais de rotina ou processamento e armazenamento de amostras para serem enviadas para os laboratórios centrais. No caso de imagiologia são responsáveis pela realização e processamento de exames imagiológicos.

¹⁷ «Documentos fonte» são os documentos originais, dados e registos que constam no processo de investigação dos participantes [5].

As equipas de investigação são geralmente multidisciplinares, incluindo elementos dos diversos serviços do CI (Figura 3).



Figura 3: Elementos constituintes das Equipas de Investigação.

❖ Consentimento Informado Livre e Esclarecido

Segundo a Lei nº. 46/2004 de 19 de Agosto, o consentimento informado livre e esclarecido é “a decisão, expressa mediante declaração obrigatoriamente reduzida a escrito, datada e assinada, de participar num ensaio clínico, tomada livremente por uma pessoa dotada de capacidade para dar o seu consentimento ou, na falta daquela capacidade, pelo seu representante legal, após ter sido devidamente informada sobre a natureza, o alcance, as consequências e os riscos do ensaio e ter recebido documentação adequada; exceionalmente, se o declarante não estiver em condições de dar o seu consentimento por escrito, este pode ser dado oralmente, na presença de duas testemunhas imparciais” [2].

Todo o adulto é considerado capaz de consentir a sua participação até prova em contrário. A iliteracia, o analfabetismo ou as manifestações de incompreensão não são razões para a não obtenção do CILE, pelo que o consentimento oral dos participantes pela presença de duas

testemunhas é o modo legal para que os mesmos possam consentir a sua participação [33]. Nesta situação, as duas testemunhas assinam e datam o CILE.

Sempre que existirem alterações à versão inicial assinada pelos participantes, pelos representantes legais ou pelas testemunhas, estes devem ser informados atempadamente de qualquer nova informação relevante que condicione a participação nos ensaios clínicos. Por condicionar a participação, os participantes, responsáveis legais ou testemunhas, devem assinar e datar a versão atualizada do CILE [34].

O CILE serve para informar, para formalizar o consentimento voluntário tendo como função principal a proteção deontológica e ética dos participantes [34].

A obtenção do CILE deve ser realizada em três etapas, como representado na Figura 4.



Figura 4: Etapa para a obtenção do Consentimento Informado Livre e Esclarecido [34].

Após o consentimento, datação e assinatura do CILE, os participantes tornam-se aptos para iniciar todos os procedimentos específicos dos ensaios clínicos [34].

❖ Fase Clínica e Recrutamento de Participantes

A fase clínica dos ensaios clínicos contempla todos os procedimentos e atividades realizadas no decorrer dos ensaios clínicos.

O período de recrutamento de participantes é uma etapa integrante da fase clínica e corresponde ao período de tempo estabelecido pelos promotores ou seus representantes, durante o qual os investigadores recrutam a sua quota-parte de participantes [25]. O compromisso de recrutamento é variável e dependente da validação dos questionários de viabilidade onde são estimados o número de participantes que são avaliados na prática clínica diária e que cumprem os requisitos necessários num determinado espaço temporal referentes à patologia em estudo [35].

Nesta fase, os investigadores identificam e recrutam participantes que sejam elegíveis para a participação nos ensaios clínicos.

Depois de selecionados, os investigadores obtêm os CILEs junto dos participantes, nos termos acima descritos.

Alcançar o objetivo de recrutamento do CI é essencial para atingir os resultados que advêm dos ensaios clínicos [35].

❖ Randomização de Participantes

A randomização é o método de alocação de participantes a diferentes grupos de tratamento de um ensaio clínico baseado no acaso. Este método permite obter grupos comparáveis e minimizar eventuais desvios [25]. A randomização possibilita aos participantes uma distribuição equivalente nos diferentes grupos de tratamento, produzindo assim um equilíbrio entre os diversos fatores que podem influenciar os resultados finais dos ensaios clínicos. A este tipo de randomização designa-se de um para um (1:1).

Se o ensaio clínico consistir na comparação de um ME em relação a uma terapêutica *standard*, é de interesse por parte dos promotores ou seus representantes obter conhecimento acerca do perfil geral do ME. Desta forma, os promotores ou seus representantes podem considerar a atribuição de mais participantes no grupo do novo tratamento, mesmo que este procedimento envolva alguma perda de eficácia estatística, uma vez que a alocação aos grupos de tratamento não é efetuada na mesma proporção [36]. A este tipo de randomização designa-se de dois para um (2:1) ou três para um (3:1), estando diretamente relacionada com a proporção de participantes alocados nos grupos de tratamento.

A randomização pode ser realizada através de dois sistemas, o IVRS ou IWRS, ambos já mencionados anteriormente.

Após a randomização, são atribuídos aos participantes os números de identificação nos ensaios clínicos e os códigos/números do ME atribuído. Esta atividade deve ser realizada preferencialmente pelos investigadores; contudo, os coordenadores de ensaios clínicos podem assumir essa responsabilidade sob delegação dos IPs.

2.1.2. Visitas de Monitorização

No âmbito dos ensaios clínicos, monitorização é “o ato de supervisão de um ensaio clínico, assegurando desta forma que o mesmo é conduzido, registado e reportado de acordo com o protocolo, procedimentos, boas práticas clínicas e exigências regulamentares aplicáveis” [2].

As visitas de monitorização são visitas de rotina efetuadas pelos monitores ao CI com o objetivo de avaliar o progresso dos ensaios clínicos [25]. Durante esta etapa são realizadas pelos monitores as seguintes atividades [30]:

- Verificação dos documentos fonte;
- Verificação do cumprimento dos requisitos ético-legais, adesão aos protocolos, se estão a ser cumpridos ou não e, no caso de existirem emendas aos

protocolos¹⁸, deve ser avaliada a correta implementação das alterações exigidas. No caso de desvios ao protocolo¹⁹, os monitores devem certificar-se que os mesmos estão devidamente documentados e notificados;

- Verificação do preenchimento dos CRD;
- Verificação do recrutamento/inclusão de novos participantes;
- Revisão dos CILEs;
- Verificação da existência de eventos adversos e/ou de eventos adversos graves;
- Confirmação da receção dos relatórios de segurança²⁰;
- Contabilização do ME;
- Verificação da medicação concomitante²¹ dos participantes.

Para validar as visitas de monitorização, os monitores registam as visitas nos formulários de registo de visitas dos monitores, estes formulários documentam todas as visitas de monitorização efetuadas ao CI no decorrer dos ensaios clínicos.

No final das visitas, os monitores elaboram o relatório de monitorização, onde constam todas as atividades realizadas e os assuntos pendentes, se aplicável [30].

Após a primeira visita de monitorização é responsabilidade dos monitores a revisão dos últimos relatórios de monitorização e a resolução de assuntos pendentes.

2.1.3. Visitas de Encerramento

As visitas de encerramento, também designadas de visitas de fecho do CI, visam não só assegurar o fim correto dos ensaios clínicos, assim como concretizar uma análise retrospectiva dos aspetos relevantes dos ensaios clínicos, em geral, e do CI, em particular [31].

Estas visitas têm como objetivos assegurar que toda a informação está completa e devidamente arquivada nos *dossiers* do investigador, efetuar a contabilização de todo o ME dispensado e devolvido e preparar a sua posterior recolha, e verificar que todos os pagamentos no âmbito dos ensaios clínicos foram efetuados [31].

Caso tenha sido cedido, pelos promotores ou seus representantes, a título de empréstimo algum tipo de equipamento, é necessário iniciar os procedimentos necessários para a sua devolução.

Estas visitas podem ocorrer quando [13 e 31]:

¹⁸ «Emenda ao Protocolo» é uma ou mais alterações aos protocolos que não podem ser implementadas no CI pelas equipas de investigação sem aprovação prévia da Comissão de Ética responsável pela aprovação do protocolo inicial. As alterações previstas nos protocolos podem ser implementadas de imediato, antes do parecer da Comissão de Ética, caso visem aumentar a segurança dos participantes nos ensaios clínicos [25].

¹⁹ «Desvios ao protocolo» é qualquer incumprimento dos procedimentos ou requisitos definidos na versão dos protocolos aprovada pela CEIC/INFARMED sem implicações *major* na integridade dos estudos, na qualidade dos dados ou nos direitos e segurança dos sujeitos participantes. De uma forma geral, um desvio “significativo” aos protocolos é considerado como uma violação dos protocolos, enquanto um desvio “menor” é considerado como um desvio aos protocolos [25].

²⁰ «Relatório de Segurança» relata o resumo de todas as suspeitas de reações adversas graves recebidas durante um determinado período de tempo, ocorridas em todos os ensaios clínicos a decorrer com o ME, no Espaço Económico Europeu. Se aplicável contém informação relativa às ações tomadas, por razões de segurança [25].

²¹ «Medicação Concomitante» é a medicação tomada por um participante em adição à ME. Uma medicação concomitante só é permitida no âmbito de um ensaio clínico, se não interferir com as determinações necessárias à avaliação da ME [25].

- Os ensaios clínicos foram concluídos nos CI envolvidos de acordo com os protocolos;
- Os promotores decidem interromper os ensaios clínicos em todos os CIs envolvidos (resultado de uma análise interina) ou apenas num CI (devido a incapacidade de recrutar os participantes previstos);
- Os IPs, a comissão de ética dos CIs, os conselhos de administração dos CIs ou alguma AR requererem a interrupção prematura dos ensaios clínicos.

Em qualquer das situações os participantes, representantes legais e testemunhas devem ser devidamente informados. Os conselhos de administração dos CIs e a CEIC devem ser também informados e notificados por escrito.

2.2. Estudos Observacionais

Estudo observacional é, de acordo com o disposto na Lei nº. 46/2004 de 19 de Agosto, “um estudo no âmbito do qual os medicamentos são prescritos de acordo com as condições previstas na AIM desde que a inclusão dos participantes numa determinada estratégia terapêutica não seja previamente fixada por um protocolo, mas dependa da prática corrente; a decisão de prescrever o medicamento esteja claramente dissociada da decisão de incluir ou não os participantes no estudo; não seja aplicado aos participantes qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação, e sejam utilizados métodos epidemiológicos para analisar os dados recolhidos” [2].

Os estudos observacionais podem designar-se de estudos prospetivos e estudos retrospectivos [37]. Os estudos prospetivos são estudos em que os participantes são recrutados de acordo com os critérios definidos nos protocolos, ficando sujeitos à observação de efeitos relativos a tratamentos ou procedimentos previamente estabelecidos [38]. Nestes estudos há recolha de dados sobre exposições ou doenças dos participantes que ocorrem no presente ou que vão ocorrer no futuro [39]. Estes estudos são também baseados na observação através da aplicação de questionários e observações médicas de rotina. Os estudos retrospectivos são estudos em que se avalia e observam eventos que já ocorreram. Geralmente recorre-se a bases de dados administrativas, a registos e processos clínicos ou a entrevistas a participantes que tenham tido a condição alvo do estudo [38]. Nestes estudos a recolha de dados é relativa a exposições ou a doenças dos participantes que ocorreram no passado [39].

No contexto regulamentar, não existe atualmente legislação que regule a realização de estudos observacionais, no entanto existem diretrizes, as boas práticas fármaco epidemiológicas que se destinam a auxiliar os investigadores em questões relativas ao planeamento, condução e avaliação da pesquisa fármaco epidemiológica, de forma a garantir a qualidade e integridade dessa mesma pesquisa [40]. No CI a realização de estudos observacionais está dependente da aprovação da CNPD, da comissão de ética do CI e do conselho de administração. Estão sujeitos a aprovação todos os materiais de recolha de dados dos participantes.

Tal como nos ensaios clínicos, os participantes nos estudos observacionais, têm de autorizar a sua participação através do CILE e, só após consentimento, é que podem realizar os procedimentos de estudo.

2.3. Atividades como Coordenadora de Ensaios Clínicos, Estudos Observacionais e Projetos de Investigação

Todas as atividades relacionadas com a investigação clínica, nomeadamente as atividades de coordenação e organização de estudos, decorrem no SFI do HIDP, e categorizam-se em ensaios clínicos, ensaios observacionais e projetos de investigação.

Como coordenadora de ensaios clínicos estabeleci contacto com todas as entidades assinaladas na figura seguinte (Figura 5).



Figura 5: Entidades relacionadas com a Atividade de Coordenadora de Ensaios Clínicos.

No decorrer do estágio foi necessário criar uma série de instrumentos que permitissem agilizar todos os processos inerentes ao CI. Concretamente, a implementação de bases de dados, a elaboração de um documento resultante de uma pesquisa bibliográfica na área de oncologia médica e a constituição de um Arquivo para a Investigação Clínica e a par disto, a coordenação e

organização de projetos de investigação e todo o acompanhamento que os ensaios clínicos e estudos observacionais exigem. Todas estas atividades estão descritas nos tópicos que se seguem.

2.3.1. Bases de Dados

A criação de bases de dados foi a primeira atividade realizada no estágio. Estas surgem pela necessidade de existir uma melhor organização e gestão de toda a investigação existente no CI, tendo como principal objetivo a obtenção de informação relativa à rastreabilidade dessa mesma investigação. Cada base de dados foi definida e estruturada de forma a responder às especificidades dos dados a armazenar.

Assim, foram criadas três bases de dados, com intuito de compilar informação sobre:

- Ensaios clínicos;
- Estudos observacionais;
- Projetos de investigação.

Assim que é aprovado um ensaio clínico, um estudo observacional ou um projeto de investigação pelo conselho de administração do CI, efetua-se o registo do mesmo na base de dados adequada.

A atribuição de um código sequencial permite a sua rápida identificação, otimizando o processo de arquivo e ainda operacionalizando a pesquisa dos mesmos.

De forma a garantir a rastreabilidade dos ensaios clínicos, estudos observacionais e projetos de investigação, sempre que solicitado efetuou-se um registo de saída e de reentrada dos mesmos.

Uma vez que é necessário garantir a confidencialidade da informação envolvida nos ensaios clínicos, nos estudos observacionais e nos projetos de investigação, todo o fluxo de informação é mantido apenas dentro das equipas de profissionais de saúde envolvidas.

O conteúdo das bases de dados para ensaios clínicos e estudos observacionais requereu mais informação do que para os projetos de investigação. Na verdade, no caso dos ensaios clínicos, contemplou informação mediante os serviços onde foram realizados e o número de participantes que foram incluídos; isto, claro, para além da informação mínima que foi incluída em todas as bases de dados, como os títulos dos ensaios clínicos e dos estudos observacionais, as datas de aprovação, as datas de início da realização no CI, entre outros.

Fez parte das minhas obrigações a permanente manutenção e atualização destas bases de dados.

2.3.2. Pesquisa Bibliográfica

Uma pesquisa bibliográfica na área de oncologia médica foi outra atividade desenvolvida no estágio.

Foi-me proposto a organização da informação resultante de uma pesquisa bibliográfica, que resultou num documento intitulado *“Guidelines for Oncology Practice: Contributions for Quality of the treatment in Oncology Patients”*. Este pedido surgiu pela necessidade de avaliar de que forma as atuais diretrizes contribuem para o tratamento de doentes oncológicos.

2.3.3. Constituição de um Arquivo para a Investigação Clínica

A constituição de um Arquivo para a Investigação Clínica surge pela necessidade de existir um espaço físico onde fosse possível armazenar conjuntamente toda a documentação relativa a ensaios clínicos e estudos observacionais, sendo este um requisito específico do Decreto-Lei nº. 102/2007 de 2 de Abril [23].

A cedência, pelo CI, do espaço e equipamento necessários à sua constituição, permitiram a implementação deste projeto.

A organização do Arquivo é feita com base no serviço em que se realizou ou realizam os ensaios clínicos ou estudos observacionais, evitando que diferentes ensaios clínicos e estudos observacionais com diferentes áreas terapêuticas fossem arquivados no mesmo local. Deste modo, é possível garantir uma separação física de todos os ensaios clínicos e estudos observacionais pelas diferentes áreas terapêuticas.

Para além do arquivo da documentação, o Arquivo armazena também material relativo aos ensaios clínicos, como *kits* de recolha de amostras biológicas e material necessário à logística de envio dessas mesmas amostras.

A constituição deste Arquivo foi uma atividade bastante útil, uma vez que permitiu uma correta organização da documentação dos ensaios clínicos e estudos observacionais que se encontravam dispersos pelos serviços do CI.

2.3.4. Coordenação e Organização de Projetos de Investigação

Os projetos de investigação estão geralmente relacionados com elaboração de teses de mestrado, doutoramentos ou pós-graduações e têm de ser submetidos ao conselho de administração do CI para aprovação.

Para solicitar a aprovação é necessário a elaboração do pedido para a realização dos projetos de investigação, no qual deve constar a seguinte informação:

- Identificação dos requerentes;

- Responsável(eis) (orientador(es));
- Título do trabalho;
- Proveniência;
- Serviço onde será realizado;
- Parecer do diretor do serviço em causa;
- Na existência de questionários ou outra forma de recolha de dados, estes devem ser anexados.

No despacho de aprovação solicita-se aos requerentes que, assim que os projetos de investigação se encontrem concluídos, apresentem ou enviem para o SFI o relatório final, só assim sendo possível concretizar uma avaliação relativa à viabilidade da realização dos projetos de investigação. Os requerentes devem notificar a conclusão dos projetos ao CI.

Após a chegada ao SFI a aprovação de determinados projetos de investigação regista-se essa informação nas bases de dados atrás referidas.

Depois de efetuado o dito registo, atribui-se um código sequencial aos projetos de investigação. O registo deste código é essencial, uma vez que facilita a procura e o arquivo dos projetos de investigação.

Posteriormente, procede-se ao arquivo dessa nova aprovação nos respetivos *dossiers*. Estes projetos são catalogados pelo ano de aprovação e pelos códigos sequenciais dos mesmos.

2.3.5. Acompanhamento de Ensaio Clínicos

Considerando que existe um padrão de semelhança desde o início até ao término dos ensaios clínicos e dos estudos observacionais, optou-se por descrever as atividades realizadas em cada um deles de uma forma genérica.

2.3.5.1. Aprovação de Ensaio Clínicos

Acordo de Confidencialidade

A aprovação de um ensaio clínico é a fase que desencadeia todo o processo de realização e concretização dos ensaios clínicos.

Nesta fase estabelece-se uma ligação entre os potenciais IPs do CI e os monitores dos ensaios clínicos.

Na maioria das situações, o contacto inicial estabelece-se através dos monitores, os quais comunicam a existência de um novo ensaio clínico para o qual o HIDP é um potencial CI.

No seguimento deste contacto é enviado para os potenciais IPs um acordo de confidencialidade, que os IPs assinam e datam. O mesmo é reenviado para os monitores.

Questionários de Viabilidade dos Ensaios Clínicos

Depois de estabelecido o acordo de confidencialidade, os IPs rececionam as sinopses dos protocolos, caso ainda não existam as versões finais dos protocolos, e rececionam ainda por correio eletrónico ou por carta, os questionários de viabilidade.

Embora cada ensaio clínico tenha as suas particularidades, genericamente as perguntas padrão desses questionários encontram-se descritas na Tabela 3.

Tabela 3: Questões Frequentes num Questionário de Viabilidade.

Experiência em Ensaios Clínicos
Anos de experiência em Ensaios Clínicos do IP?
Anos de experiência do coordenador de ensaios que será responsável pelo ensaio clínico?
Recrutamento de Participantes
Número de possíveis participantes existentes com a patologia em estudo?
Dos participantes elegíveis, quantos cumprem os critérios de inclusão descritos na sinopse ou no protocolo?
Número de possíveis participantes vistos por mês?
Quantos participantes estariam interessados em participar no ensaio clínico?
Vai usar algum plano para recrutar participantes?
Já participou em ensaios clínicos com a mesma patologia em anos anteriores? Se sim, quantos?
Tem algum ensaio clínico que possa competir atualmente com o novo ensaio e que vá interferir no recrutamento? Se sim, quantos?
Disponibilidade de Recursos
Em quantos ensaios clínicos está a participar atualmente?
Em quantos ensaios clínicos espera participar nos próximos 12 meses?
Tem disponibilidade e interesse em realizar o ensaio clínico?
Existe algum coordenador de ensaio clínico que tenha disponibilidade para a realização do ensaio clínico?
Instalações e Logística
O Hospital tem instalações para armazenar o ME com acesso restrito tanto para temperatura ambiente como para refrigerados?
Existem registos de controlo de temperaturas?
Existem instalações adequadas para conduzir ensaios clínicos?
Equipamento requerido para o ensaio clínico?
Qual a média de tempo para revisão e aprovação do ensaio clínico no CI?
O CI tem registo eletrónico de dados dos participantes?
Concorda com visitas de monitorização, possíveis auditorias e inspeções durante o decorrer do ensaio clínico?
O monitor pode ter acesso a toda a informação durante uma visita de monitorização?
O promotor, comissão de ética do CI e CEIC poderão ter acesso a todos os documentos fonte?
Avaliação das Necessidades de Formação
Os investigadores têm treino em boas práticas clínicas?
O coordenador de ensaios clínicos e enfermeiros têm treino em boas práticas clínicas?
O CI já teve alguma inspeção ou auditoria? Se sim, fornece a data e o resultado?
Já trabalhou com CRD eletrónicos?

De forma a otimizar o processo de resposta a estes questionários e para que estes sejam respondidos num período máximo de dois ou três dias, mantém-se um contacto permanente com os IPs. Dependendo do ensaio clínico, os questionários podem ser respondidos em formato eletrónico ou em papel. Quando respondidos em formato eletrónico, após a sua submissão, a informação fica de imediato disponível nos servidores centrais. Nas situações em que a resposta é dada em papel, assim que os questionários estão concluídos toda a informação é enviada aos monitores. A rapidez da resposta é um alerta importante para os promotores ou seus representantes de que existe interesse por parte do CI em realizar os ensaios clínicos que foram propostos.

Visita de Seleção

Em algumas situações pode ser realizada pelos monitores as visitas de seleção, estas são visitas efetuadas a um potencial CI, para apresentar os ensaios clínicos aos IPs, discutir as suas responsabilidades e determinar se o CI possui a experiência, o equipamento e os recursos necessários para a realização dos mesmos [25]. Durante estas visitas os monitores podem rever algumas questões dos questionários de viabilidade, cujas respostas não tenham ficado claras e que possam ter suscitado dúvida aos promotores ou seus representantes.

Caso alguma instalação já tenha previamente sido objeto de uma inspeção ou auditoria os monitores solicitam o acesso a uma cópia do relatório dessa mesma inspeção ou auditoria.

Assim que os promotores ou seus representantes determinam que o CI é escolhido para o desenvolvimento dos ensaios clínicos, os monitores transmitem essa informação aos IPs e aos coordenadores de ensaios clínicos.

Aprovação do Contrato Financeiro

Segue-se uma fase burocrática relativa às aprovações dos contratos financeiros e às submissões dos ensaios clínicos ao conselho de administração do CI.

A existência de um modelo para a elaboração dos contratos financeiros no CI facilita esta etapa junto dos monitores. Este documento é enviado aos monitores para que os contratos possam ser submetidos em concordância com o que é estabelecido pelo CI, otimizando o processo de aprovação dos mesmos.

Os monitores encaminham um exemplar dos contratos para o CI para que junto dos IPs se consiga obter um parecer favorável dos mesmos. Assim que os IPs concordam com o que está descrito nos contratos financeiros, transmite-se essa informação aos monitores para que os mesmos enviem para o SFI os *dossiers* de submissão dos ensaios clínicos e para que posteriormente sejam entregues no conselho de administração para aprovação.

Informa-se os monitores que os mesmos *dossiers* têm que conter a informação mínima requerida pelo CI, a qual diz respeito a:

- Carta de solicitação para a realização dos ensaios clínicos;
- Protocolos dos ensaios clínicos;
- Cópia dos CILEs;

- *Curriculum Vitae* dos IPs e, se aplicável, dos co-investigadores;
- Declaração do diretor do serviço a aprovar a realização dos ensaios clínicos;
- Contratos financeiros;
- Certificados de seguro;
- Aprovação para a realização dos ensaios clínicos pelas AR.

Caso os promotores ou seus representantes ainda não tenham a aprovação das AR, é possível dar início ao processo de aprovação no CI, existindo uma cláusula que relata explicitamente que os ensaios clínicos só podem iniciar no CI após a chegada dessas mesmas aprovações.

Os contratos, quando rececionados no CI, já se encontram assinados pelos promotores ou seus representantes e, seguidamente, devem ser assinados pelos IPs.

Aprovação dos Ensaios Clínicos

Segue-se a aprovação dos ensaios clínicos por parte do conselho de administração do CI.

Depois de aprovado, cada entidade envolvida nos contratos financeiros fica com um original assinado e datado, no seguimento do que se envia aos monitores dois originais, um para os promotores e outro para ser arquivado nos *dossiers* do investigador. O terceiro permanece no CI nos *dossiers* de submissão dos ensaios clínicos.

Elabora-se um despacho após a aprovação por parte do conselho de administração, que relata a aprovação dos ensaios clínicos, sendo esse despacho assinado e datado pelo conselho de administração do CI.

Este documento é enviado para os monitores como comprovativo da aprovação dos ensaios clínicos no CI.

2.3.5.2. Documentos e Materiais dos Ensaios Clínicos

Nas semanas seguintes à aprovação dos ensaios clínicos, rececionasse no CI material relacionado com os ensaios clínicos, enviado pelos promotores ou seus representantes. Este material é relativo a aprovações que ainda não tenham sido obtidas no momento da aprovação dos ensaios clínicos, aos *dossiers* dos participantes, aos *kits* de recolha das amostras biológicas, ao material para o envio dessas amostras para os laboratórios centrais como caixas e requisições de envio, aos manuais de procedimentos laboratoriais, entre outros.

Todo o material rececionado é notificado como recebido. Procede-se à notificação através do preenchimento do acuso de receção o qual é enviado para os destinatários requeridos.

Todo o material rececionado é posteriormente devidamente arrumado. A organização e arrumação tanto da documentação como do material dos ensaios clínicos são tarefas de extrema importância para uma eficaz gestão da investigação no CI.

No decorrer dos ensaios clínicos, é imprescindível uma eficiente gestão de material de forma a garantir o *stock* necessário ao funcionamento correto dos mesmos. Executa-se um controlo semanal de todo o material, e caso seja necessário, procede-se ao pedido de material junto dos monitores, ou através das requisições específicas para o efeito. Em determinados ensaios clínicos não é necessário proceder a esta gestão semanal, uma vez que o próprio sistema de envio de material por parte dos promotores ou seus representantes controla o *stock* existente no CI.

Além do controlo do *stock* de material, mensalmente são verificados os prazos de validade dos *kits* utilizados para a colheita de amostras biológicas. É importante assegurar que toda a recolha de amostras biológicas é realizada em material com as condições exatas para o efeito, uma vez que os resultados das análises clínicas específicas de cada ensaio clínico são o único modo dos promotores ou seus representantes avaliarem a situação clínica dos participantes.

Relativamente aos prazos de validade do ME, estes são notificados através de informação recebida por fax. Quando rececionada esta notificação, informam-se diretamente os farmacêuticos responsáveis para que se proceda à separação física imediata de toda a ME que excedeu o prazo de validade. Após a separação física é necessário preparar a devolução do ME que excedeu o prazo de validade, para os promotores ou seus representantes, uma vez que não existem especificações no CI para a destruição local do ME.

2.3.5.3. Visitas de Início dos Ensaios Clínicos

Após o agendamento das visitas de início assegura-se que todas as equipas de investigação estão presentes no dia das visitas. Na impossibilidade de agendar as visitas com os diversos elementos das equipas de investigação, procede-se ao agendamento prévio da hora conveniente para cada elemento. As visitas são então divididas em etapas. Primeiramente os monitores realizam as visitas de início com os investigadores, coordenador(es) de ensaios clínicos e equipas de enfermagem. Esta é seguida pela realização das visitas de início com os farmacêuticos responsáveis, e se aplicável, com o serviço de patologia clínica.

No decorrer das visitas procede-se ao preenchimento do formulário de delegação de responsabilidades. Solicita-se o *Curriculum Vitae* de cada elemento das equipas de investigação e, caso exista por parte dos promotores ou seus representantes um *template* para o efeito, fornece-se a todas as equipas um exemplar para que possam cumprir as orientações exigidas. Os IPs e, se aplicável, o(s) co-investigador(es) têm que completar adicionalmente um formulário de interesses financeiros.

Se os ensaios clínicos tiverem como procedimento o processamento de amostras biológicas no serviço de patologia clínica, os monitores solicitam o certificado de qualidade do laboratório e os valores de referência para cada tipo de análise processada. De forma a validar os valores de referência, estes são assinados e datados ou pelo diretor do serviço de patologia clínica ou pelos IPs.

Nas situações em que a recolha da documentação ocorre durante ou após as visitas de início, é necessário auxiliar os monitores nesse processo para garantir que toda a documentação é preenchida e corretamente arquivada.

Na investigação clínica é extremamente importante garantir que tudo está devidamente documentado, validado e arquivado.

Pode ser preenchido nestas visitas o formulário de pré-seleção²² dos possíveis participantes. Neste formulário os investigadores listam todos os participantes elegíveis para os ensaios clínicos. Este é um procedimento fundamental, uma vez que com a existência de uma lista de pré-seleção é possível agilizar todo o processo do recrutamento de participantes.

Caso seja permitido pelos promotores ou seus representantes, após as visitas de início e antes do recrutamento de participantes, de forma a facilitar o preenchimento dos CRD e a recolha de toda a informação por parte dos investigadores, elaboram-se guiões para as visitas dos participantes.

Estes guiões, para que possam ser considerados válidos e para que sirvam de documentos fonte, devem ser assinados e datados pelos investigadores. Caso os promotores ou seus representantes não permitam a existência destes guiões, elabora-se uma *checklist* com todos os pontos que devem ser registados nos processos clínicos²³ dos participantes.

Os guiões, se permitidos, são também elaborados para os procedimentos de enfermagem. Nestes casos, prepara-se um documento padrão para todas as visitas que inclui todos os procedimentos necessários. Durante a preparação das visitas dos participantes, assinala-se no guião quais os procedimentos a serem realizados, evitando assim qualquer dúvida por parte dos enfermeiros responsáveis e evitando que fique esquecido algum procedimento específico de cada visita. Este procedimento é fundamental para minimizar desvios aos protocolos.

Caso seja necessário, elaboram-se também os guiões para que os farmacêuticos responsáveis efetuem os registos necessários. Nestes guiões é registada a entrada do ME e é aqui que os farmacêuticos responsáveis registam a dispensa, a devolução e a contabilização de todo o ME ao longo dos ensaios clínicos.

2.3.5.4. Recrutamento de Participantes

Após as visitas de início, as equipas de investigação estão aptas para iniciar o recrutamento de participantes. Um bom recrutamento está diretamente relacionado com o bom desempenho das equipas de investigação.

Assim que as equipas de investigação identificam um possível participante, desencadeiam-se diversas atividades da responsabilidade da coordenadora de ensaios clínicos.

²² «Formulário de pré-seleção» é o formulário que lista todos os participantes elegíveis para os ensaios clínicos.

²³ «Processo Clínico» é o ficheiro de registo hospitalar onde é registada toda a informação médica e demográfica relacionada com os participantes. Estes processos são necessários para a verificação da autenticidade da informação registada nos CRD e, quando necessário, para o seu preenchimento e correção [25].

Inicialmente verifica-se junto dos investigadores se os participantes cumprem todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão. Após esta verificação, fornece-se aos investigadores o CILE, para que o mesmo seja discutido com os participantes. Como referido anteriormente, estes devem decidir livremente se pretendem ou não participar nos ensaios clínicos.

Os possíveis participantes são recrutados através de consultas de rotina no CI ou por recomendação dos médicos de família para determinada especialidade. No entanto, existem serviços onde os participantes são recrutados de diferentes modos. No serviço de cardiologia os participantes são recrutados através de consultas externas, de internamento ou da telemedicina. Nas três situações, é agendado com os possíveis participantes uma visita ao CI para a obtenção do CILE e para a marcação das visitas subsequentes, requeridas pelos ensaios clínicos.

Em determinados serviços, especificamente na área de oncologia médica e cardiologia são realizadas reuniões semanais para a seleção de participantes, ação essencial para obter a listagem prévia de possíveis participantes.

É de especial importância informar as equipas de investigação da aproximação das datas definidas para o fecho do recrutamento de participantes para garantir que, caso existam possíveis participantes para selecionar e/ou incluir, estes sejam recrutados dentro do prazo definido para o efeito.

2.3.5.5. Fase Clínica dos Ensaios Clínicos

Calendarização das Visitas

Existem diversos ensaios clínicos a decorrer nos variados serviços do CI. De forma a clarificar o agendamento das visitas, elaboraram-se calendários onde foram atualizados todos os agendamentos das visitas dos participantes. Especificamente no serviço de cardiologia, devido ao elevado número de ensaios clínicos a decorrer, considerou-se fundamental a afixação destes calendários na sala de trabalhos para que todas as equipas de investigação acessem a esta informação de forma simples e eficiente.

Durante a execução dos ensaios clínicos, as visitas subsequentes dos participantes são agendadas de acordo com as janelas temporais estabelecidas nos protocolos.

Notificação do Agendamento das Visitas

Na proximidade do dia das visitas, estabelece-se um contacto telefónico com o objetivo de relembrar os participantes do dia e hora da sua visita. Quando o contacto telefónico não é estabelecido, procede-se ao envio de uma carta com o mesmo fim. É importante relembrar aos participantes a necessidade de devolverem todas as embalagens do ME que receberam na visita anterior. Em determinados ensaios clínicos, nomeadamente na área de oncologia médica, para além da administração do ME por via oral, o tratamento pode ser composto por terapêuticas administradas por via intravenosa. Nestas situações, é necessário relembrar os enfermeiros

responsáveis para guardarem todas as embalagens do ME utilizadas na preparação da administração intravenosa.

Este procedimento é fundamental, devido à necessidade de em cada visita se efetuar a contabilização de todo o ME, o que permite avaliar a adesão dos participantes à terapêutica instituída.

Notificação do Agendamento de Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica

Na eventualidade de ser necessária a notificação do agendamento de meios complementares de diagnóstico e terapêutica, procede-se à marcação dos mesmos com notificação dos participantes, para que tomem conhecimento do dia e hora da realização de exames no âmbito dos ensaios clínicos em que participam. O local para a realização destes exames é definido pelos promotores ou seus representantes, garantindo assim a realização dos mesmos segundo parâmetros de avaliação comuns e, se possível, pelo mesmo médico ou técnico. Este método permite aos promotores ou seus representantes concretizarem uma avaliação consistente dos dados no decorrer dos ensaios clínicos.

Preparação e Execução das Visitas

No dia que antecede as visitas, verifica-se se os processos clínicos dos participantes se encontram no serviço onde se realiza as visitas. Esta verificação é de extrema relevância, uma vez que os processos clínicos circulam por todo o CI, acompanhando os participantes nas visitas dos ensaios clínicos mas também em consultas noutras áreas terapêuticas. Assim, existe uma elevada probabilidade dos processos clínicos se encontrarem em locais distintos do local das visitas dos ensaios clínicos.

À medida que são recrutados novos participantes, mantém-se atualizado o formulário de seleção²⁴, que contempla o registo de todos os participantes selecionados para os ensaios clínicos. Este formulário inclui informação relativa ao número de seleção dos participantes, suas iniciais e ainda, se foram ou não incluídos nos ensaios clínicos. Caso não sejam incluídos, deve ser indicado o motivo de exclusão; esta justificação pode auxiliar os promotores ou seus representantes no controlo da evolução dos ensaios clínicos e pode ainda ser um indicador das dificuldades de recrutamento das equipas de investigação.

Posteriormente, sempre que se verificam alterações ao formulário de seleção, procede-se ao envio do mesmo aos monitores, de modo a garantir o correto registo dos participantes e de forma a demonstrar a atividade do CI no recrutamento de participantes.

No dia das visitas, quando aplicável, é entregue aos enfermeiros responsáveis o guião para a realização das visitas e auxilia-se nos procedimentos necessários. Em alguns ensaios clínicos, nomeadamente na área da cardiologia, existem equipamentos específicos cujo resultado determina a seleção ou inclusão dos participantes. Auxilia-se os enfermeiros responsáveis no manuseamento dos mesmos, procedendo à calibração dos equipamentos de forma a garantir a

²⁴ «Formulário de seleção» é o formulário que lista os participantes que aceitaram participar nos ensaios e que cumprem os critérios de inclusão e nenhum de exclusão [25].

integridade dos resultados obtidos, realizando as técnicas que permitem efetuar as leituras das amostras biológicas. Os parâmetros avaliados nesses equipamentos específicos são:

- O índice internacional normalizado, também conhecido como relação internacional normalizada (INR), que é uma medida laboratorial utilizada para avaliar a tendência de coagulação do sangue;
- O peptídeo natriurético cerebral (BNP) que auxilia no diagnóstico e na monitorização do tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, sendo este um marcador sensível e específico de alterações cardíacas;
- O dispositivo de medição ambulatoria da pressão arterial (MAPA). Esta medição consiste na avaliação por um período de vinte e quatro horas dos picos da pressão arterial.

Numa fase seguinte, os participantes são avaliados pelos investigadores. Os guiões são entregues aos investigadores para auxiliar na condução da visita de acordo com os procedimentos exigidos nos protocolos.

Dispensa do ME

Após avaliação física e clínica dos participantes, procede-se ao pedido do ME, através dos sistemas IVRS ou IWRS.

A requisição da prescrição do ME é preenchida pelos investigadores com a informação dos participantes, o nome, data de nascimento, número nos ensaios clínicos e número ou números do ME atribuído pelos sistemas atrás referidos. A prescrição é datada e assinada. Nos serviços farmacêuticos a dispensa do ME é efetuada pelos farmacêuticos responsáveis.

Para que a dispensa do ME fique registada os farmacêuticos assinam e datam a folha de prescrição. O original do documento é arquivado no respetivo *dossier* dos ensaios clínicos que se encontra nos serviços farmacêuticos. Este procedimento assinala e garante que o ME foi corretamente atribuído e dispensado aos participantes.

Processamento, Acondicionamento e Envio de Amostras Biológicas

Depois de concluídas as visitas, procede-se à preparação das amostras biológicas, assim como ao preenchimento das requisições para envio das mesmas, quando aplicável. Após a recolha das amostras biológicas pelos enfermeiros responsáveis, procede-se ao seu processamento segundo os procedimentos descritos nas requisições de envio. Se contemplado na requisição, procede-se à centrifugação e transferência das amostras para posterior envio para os laboratórios centrais requeridos pelos ensaios clínicos. A centrifugação e transferência de amostras biológicas são uma etapa de extrema importância na medida em que a avaliação dos resultados que advêm das técnicas realizadas são determinantes na posterior análise da condição clínica dos participantes. Para isso, aquando da realização dessas técnicas seguem-se as indicações exigidas nos protocolos. É também necessário verificar que amostras devem ser enviadas à temperatura ambiente e quais devem, ser enviadas a temperaturas negativas (congeladas). No último caso, as amostras permanecem no CI até completa congelação. Sendo

posteriormente enviadas para os laboratórios centrais. As especificações para este procedimento encontram-se descritas nas requisições para o envio das amostras biológicas. Se o procedimento laboratorial o exigir e for necessário o envio das amostras biológicas em gelo seco, procede-se ao seu pedido e prepara-se o envio assim que o gelo seco fica disponível no CI.

Esta sequência de eventos deve ser efetuada com a maior eficiência possível e no maior respeito pelas orientações dos promotores ou seus representantes, de forma a garantir o correto envio e acondicionamento das amostras.

Depois da preparação das amostras biológicas procede-se à marcação da recolha pelas transportadoras indicadas. Esta marcação realiza-se junto das empresas designadas pelos promotores ou seus representantes. Efetua-se o preenchimento das requisições que acompanham as amostras, para prosseguirem para os laboratórios centrais para análise.

Os resultados do processamento das amostras biológicas são rececionados via fax no CI. Diariamente a informação recebida é anexada aos *dossiers* dos participantes para que os investigadores possam analisar e validar os resultados recebidos.

Preenchimento dos CRD

Depois de obtida toda a informação necessária, executa-se o preenchimento dos CRD. Aquando do seu preenchimento elabora-se uma lista com indicação dos assuntos em falta, quando existem, para posteriormente junto dos investigadores clarificar as situações pendentes.

Registo da Contabilização do ME

Após contabilização do ME devolvido pelos participantes, elabora-se e atualiza-se uma lista por ensaio clínico e por participante, onde se regista os números do ME atribuído e o número de comprimidos devolvidos. Posteriormente o ME devolvido é entregue nos serviços farmacêuticos para que seja contabilizado.

Em situações em que o ME é administrado por via intravenosa, são verificadas as embalagens utilizadas na preparação da administração da terapêutica.

Formulários de Clarificação de Dados

Após a retificação, por parte dos promotores ou seus representantes, dos dados inseridos nos CRD, caso se encontre informação em falta ou pouco clara nos CRD, são enviados formulários de clarificação de dados, em modo eletrónico ou em papel para o SFI. Em qualquer uma das situações e sempre que necessário, é solicitado auxílio aos investigadores quanto à resposta a dar. Nos formulários em papel, é necessário proceder ao envio das respostas, assinadas e datadas pelos investigadores, por correio para os promotores ou seus representantes ou para os monitores. A via eletrónica, após confirmação, permite uma atualização imediata nos servidores centrais.

Notificação de Eventos Adversos e/ou Eventos Adversos Graves

Relativamente à notificação de eventos adversos e/ou de eventos adversos graves, sempre que se toma conhecimento de que algum participante tenha experienciado algum tipo destes eventos, é necessário proceder-se à comunicação imediata dos mesmos aos investigadores, para que tão rapidamente quanto possível seja feita a notificação dos eventos e para que os mesmos sejam reportados dentro dos prazos legais, as vinte e quatro horas estabelecidas no Decreto-Lei nº. 46/2004, de 19 de Agosto [2].

Os investigadores têm conhecimento sobre informações de segurança do ME através dos relatórios anuais de segurança que contêm o resumo de todas as suspeitas de reações adversas graves recebidas durante um determinado período de tempo, ocorridas em todos os ensaios clínicos a decorrer com o ME, no espaço económico europeu. Se aplicável, contêm informações relativas às ações tomadas [38].

Quebra de Código/Ocultação de Randomização

Durante as atividades como coordenadora de ensaios clínicos no decorrer do período de estágio foi necessário proceder a uma quebra de código/ocultação²⁵ de randomização na sequência de um evento adverso grave. Esta quebra de código permitiu ter conhecimento em que braço de tratamento se encontrava o participante. Para se proceder à quebra do código de randomização é necessário aceder aos envelopes existentes para o efeito e que se encontram arquivados nos *dossiers* do investigador. Através desses envelopes e com os códigos descritos é possível executar-se a ação da quebra de código. Toda esta restrição é criada de forma a evitar que esta opção seja inadequadamente utilizada. Os investigadores só devem quebrar a ocultação da distribuição do tratamento durante um ensaio clínico em situações que sejam relevantes para a segurança dos participantes [41].

De um modo geral, é necessário garantir e assegurar que todos os procedimentos dos ensaios clínicos são realizados em concordância com os protocolos, de forma a evitar desvios e de forma a garantir a integridade dos resultados dos ensaios clínicos.

2.3.5.6. Visitas de Monitorização dos Ensaios Clínicos

Nos dias que antecedem as visitas de monitorização, reúnem-se no SFI, local onde ocorrem estas visitas, todos os documentos relativos aos ensaios clínicos, nomeadamente, todos os documentos fonte, os *dossiers* dos participantes e os *dossiers* do investigador. Os formulários dos registos das temperaturas são também disponibilizados para posterior retificação por parte dos monitores.

No decorrer das visitas de monitorização auxiliam-se os monitores na resposta a questões relativas aos ensaios clínicos e na clarificação de dados que estejam pendentes nos CRD.

²⁵ «Quebra de Ocultação» é a quebra do código de identificação das terapêuticas ocultadas [25].

Se as questões pendentes persistirem, acompanham-se os monitores nas reuniões com os investigadores para garantir a resolução de todas as questões.

Nos serviços farmacêuticos os monitores procedem à verificação de toda a informação arquivada nos *dossiers* da farmácia e realizam a contabilização de todo o ME devolvido pelos participantes. Posteriormente procede-se à preparação do envio do ME para os promotores ou seus representantes.

No que diz respeito à gestão das despesas dos participantes, todos os recibos relativos a deslocações para as visitas, apenas no âmbito dos ensaios clínicos, são entregues aos monitores para que posteriormente os participantes sejam reembolsados.

Além das visitas de monitorização presenciais ao CI, existem também visitas de monitorização remota, ou seja, por contacto telefónico. Estes dois tipos de monitorização coexistiram em alguns ensaios clínicos. As visitas de monitorização remota ocorrem intercaladas com as visitas presenciais. Ambas as visitas têm o mesmo objetivo. Telefonicamente existe a verificação de toda a informação inserida nos CRD, numa tentativa de resolução dos assuntos pendentes. Estas atividades são muitas vezes seguidas do envio de documentação solicitada pelos monitores.

Durante as visitas de monitorização existe uma preocupação constante por parte dos monitores em identificar quais as necessidades do CI para a correta condução dos ensaios clínicos.

Foram presenciadas no CI três visitas de monitorização com um âmbito diferente do acima citado. Essas visitas foram relativas à preparação do CI para uma auditoria. Uma auditoria consiste numa avaliação cuidadosa, sistemática e independente, cujo objetivo é averiguar se as atividades desenvolvidas em determinados ensaios clínicos estão de acordo com as disposições planeadas e/ou estabelecidas nos protocolos e em concordância com as BPC. No final da auditoria deve ser emitido o respetivo relatório de auditoria [5 e 38]. Desta forma, foram realizados alguns procedimentos como relembrar a todos os elementos das equipas de investigação e respetivas responsabilidades; verificar, atualizar e organizar os documentos fonte dos participantes; verificar a concordância dos dados introduzidos nos CRD com os documentos fonte; retificar e organizar os documentos que fazem parte dos *dossiers* da farmácia e dos *dossiers* do investigador, entre muitas outras atividades.

2.3.5.7. Visitas de Encerramento dos Ensaios Clínicos

As visitas de encerramento dos ensaios clínicos são notificadas pelos promotores ou seus representantes por meio de uma carta, por correio eletrónico ou por fax. Em algumas situações os monitores podem servir de intermediário na notificação destas visitas.

Nestas visitas, juntamente com os monitores, procede-se à organização de toda a documentação relativa aos ensaios clínicos, a qual é armazenada no Arquivo para a Investigação Clínica. Se estão em falta assinaturas ou documentos pendentes, os mesmos são solicitados às equipas de investigação envolvidas. Esta documentação deve ser armazenada em conjunto, não devem existir *dossiers* dos ensaios clínicos em espaços físicos diferentes. Segundo a lei nacional, toda a documentação deve permanecer no Arquivo por um período de cinco anos [21]. Este período pode ser aumentado de acordo com a política de arquivo dos promotores [25].

Os promotores ou seus representantes enviam para o SFI a carta de notificação do fecho do CI. Após a receção da carta, a mesma é entregue aos IPs, os quais tomam conhecimento da mesma através das suas assinaturas. Posteriormente procede-se ao seu envio para o conselho de administração do CI e para a CEIC.

2.3.5.8. Quadro Resumo dos Ensaios Clínicos

Nas Tabelas 4, 5, 6, 7 e 8 estão descritos os ensaios clínicos em que participei durante o período de estágio. Os ensaios clínicos estão divididos pelos diferentes serviços onde foram realizados, dos quais se destacam os serviços de endocrinologia, reumatologia, oncologia médica, cardiologia e infeciologia.

Tabela 4: Ensaio Clínico a decorrer no Serviço de Endocrinologia.

ENDOCRINOLOGIA			
Nome	Patologia	Fase	Título
BI 1245.33	Diabetes Tipo 2	II	Ensaio de fase II randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, grupos paralelos, para avaliar a segurança e eficácia do ME administrado oralmente, uma vez por dia durante setenta e oito semanas em doentes diabéticos tipo dois tratados uma vez por dia com insulina basal com ou sem terapêutica concomitante com Metformina e/ou Sulfonilureia e controlo glicémico insuficiente.

Tabela 5: Ensaios Clínicos a decorrer no Serviço de Reumatologia.

REUMATOLOGIA			
Nome	Patologia	Fase	Título
Oskira 2	Artrite Reumatóide	III	Ensaio de grupos paralelos de fase III, multicêntrico, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo sobre dois regimes de dosagem de Fostamatinib Disodium em doentes com artrite reumatóide com resposta inadequada às drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDS).
Oskira 3	Artrite Reumatóide	III	Ensaio de grupos paralelos de fase III, multicêntrico, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo sobre dois regimes de dosagem de Fostamatinib Disodium em doentes com artrite reumatóide com resposta inadequada a um antagonista do fator de necrose tumoral α (TNF- α).
Oskira X	Artrite Reumatóide	III	Ensaio de extensão a longo prazo para avaliação da segurança e eficácia de Fostamatinib Disodium no tratamento da artrite reumatóide.

2. Aprendizagem/Experiência Monodisciplinar em Investigação Clínica

Tabela 6: Ensaios Clínicos a decorrer no Serviço de Oncologia Médica.

ONCOLOGIA MÉDICA			
Nome	Patologia	Fase	Título
Petacc 8	Cancro Colo-Rectal	III	Tratamento adjuvante em cancro colo-rectal totalmente ressecado estágio III com Folfox-4 e Cetuximab versus Folfox-4.
M10-300	Cancro Colo-Rectal	II	Ensaio em regime aberto, randomizado, fase II do ME em combinação com mFolfox-6 (Oxaliplatina, 5-Fluorouracilo, e Ácido Folínico) versus Bevacizumab em combinação com mFolfox-6 como segunda linha de tratamento em doentes com cancro colo-rectal avançado.
Save-Onco	Doentes com cancro e com elevado risco de TEV	III	Ensaio multinacional, randomizado, em dupla ocultação e controlado com placebo para avaliar a eficácia e a segurança do ME na prevenção de trombo embolismo venoso (TEV) em doentes de cancro com um elevado risco de TEV e submetidos a quimioterapia (QT).
Tagus	Cancro Colo-Rectal	II	Ensaio fase II, aberto, randomizado, grupo paralelo, estudo não comparativo para avaliar a segurança e eficácia de Cetuximab com mFolfox-6 e mFolfox-6 como segunda linha de tratamento depois de progressão com Cetuximab + Folfiri em doentes com cancro colo-rectal metastático KRAS não mutado.
TML	Cancro Colo-Rectal	III	Ensaio de fase III, randomizado, em regime aberto para estudar o efeito da adição de Bevacizumab a <i>crossover</i> de QT contendo Fluoropirimidinas, em doentes com cancro do colo-rectal metastático e progressão da doença sob QT convencional de primeira linha/combinada com Bevacizumab.
Mutar	Cancro Pulmão não pequenas células	II	Ensaio fase II, em regime aberto de Erlotinib no tratamento de doentes com cancro de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático que apresentem mutações ativas no domínio da tirosina cinase do recetor do fator de crescimento epidérmico.
Reach	Cancro Hepatocelular	III	Ensaio multinacional, multicêntrico, em dupla ocultação e randomizado para avaliar a segurança e eficácia do ME e a melhor terapêutica de suporte (MTS) versus placebo e MTS como tratamento de segunda linha em doentes com carcinoma hepatocelular após terapêutica de primeira linha com Sorafenib.
Taiho	Cancro gástrico e junção gastro esofágica	III	Ensaio em regime aberto, multicêntrico, randomizado, fase III com tratamento S-1 e Cisplatina comparado com 5-Fu e Cisplatina em doentes com cancro gástrico difuso metastático anteriormente não tratados com QT.

2. Aprendizagem/Experiência Monodisciplinar em Investigação Clínica

Tabela 7: Ensaios Clínicos a decorrer no Serviço de Cardiologia.

CARDIOLOGIA			
Nome	Patologia	Fase	Título
Atlas/TIMI 51	Síndrome Coronário Agudo	III	Ensaio randomizado em dupla ocultação, controlado por placebo, multicêntrico conduzido pela ocorrência de eventos, para avaliação da eficácia e segurança do ME em doentes com síndrome coronário agudo recente.
TIMI 50	Doença arteriosclerótica	III	Ensaio multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo para avaliação da segurança e eficácia do ME em adição à terapia <i>standard</i> em doentes com história de doença arteriosclerótica.
Atmosphere	Insuficiência Cardíaca Crónica	III	Ensaio multicêntrico, randomizado, com dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado por substância ativa, de avaliação da eficácia e segurança da monoterapia com Aliscireno e terapêutica de associação com Aliscireno/Enalapril, em comparação com a monoterapia com Enalapril, na morbilidade e mortalidade, em doentes com insuficiência cardíaca crónica (Classes NYHA II-IV).
Engage / TIMI48	Fibrilhação Auricular	III	Ensaio fase III, randomizado, em dupla ocultação, duplo placebo, de grupos paralelos, multicêntrico, multinacional, para avaliação da eficácia e segurança do ME versus Varfarina em pacientes com fibrilhação auricular.
Trilogy	Síndrome Coronário Agudo, Angina Instável e Enfarte do Miocárdio	III	Comparação do Prasugrel e do Clopidogrel em doentes com síndrome coronário agudo com angina instável/enfarte do miocárdio sem elevação ST que se encontre medicamente geridos.
CL3-05985-018	Hipertensão	III	Estratégias anti-hipertensoras Perindopril Arginina / Amlodipina versus Valsartan / Amlodipina: eficácia e segurança em doentes com hipertensão ligeira e moderada. Estudo de seis meses randomizado e em dupla ocultação seguido por um período de acompanhamento de oito meses em aberto com Perindopril Arginina / Amlodipina.
CL3-16257-067	Angina Pectoris Crónica Estável	III	Segurança oftálmica e eficácia e segurança cardíaca, a longo prazo (três anos), da Ivabradina administrada por via oral, em doses terapêuticas (2,5/5/7,5mg duas vezes ao dia) em adição ao tratamento antianginoso de base, em doentes com angina pectoris crónica estável. Estudo internacional, em dupla ocultação, controlado por placebo.

Tabela 8: Ensaio Clínicos a decorrer no Serviço de Infeciologia.

INFECIOLOGIA			
Nome	Patologia	Fase	Título
BI 1241.21	Hepatite C Crónica – genótipo 1	II	Segurança, ação antiviral e farmacocinética do ME em combinação com outro ME e Ribavirina (RBV) durante quatro semanas (parte um) e com ou sem RBV vinte e quatro – quarenta e oito semanas (parte dois) em doentes com infeção crónica por vírus da hepatite C (VHC) de genótipo um (randomizado, aberto, fase II)
BI 1220.30	Hepatite C Crónica – genótipo 1	III	Ensaio de fase III, randomizado, duplamente cego e controlado com placebo de toma diária do ME durante doze ou vinte e quatro semanas, ou ME durante doze semanas em combinação com Peginterferão – α (PegIFN α) e RBV no tratamento de doentes com infeção crónica por VHC de genótipo um sem tratamento prévio.
BI 1220.48	Hepatite C Crónica – genótipo 1	III	Ensaio de fase III, aberto, de toma única diária do ME durante vinte e quatro semanas, em combinação com PegIFN e RBV, em doentes com infeção por hepatite C crónica, de genótipo um, que desenvolveram falência virológica após tratamento prévio com PegIFN/RBV.
BI 1220.7	Hepatite C Crónica – genótipo 1	III	Ensaio de fase III, randomizado, em dupla ocultação, controlado com o placebo, de toma única diária do ME durante doze ou vinte e quatro semanas, em combinação com PegIFN e RBV em doentes com infeção crónica pelo vírus da hepatite C de genótipo um, que falharam tratamento prévio com PegIFN/RBV.

2.3.6. Acompanhamento dos Estudos Observacionais

Aprovação dos Estudos Observacionais

Os estudos observacionais requerem aprovação pela CNPD e pela comissão de ética do CI. Este tipo de estudos não necessita de aprovação prévia da CEIC, uma vez que se tratam de estudos sem intervenção nos participantes.

Os estudos observacionais são apresentados ao CI através de monitores em representação dos promotores dos estudos ou seus representantes.

Assim que os IPs demonstram interesse em desenvolver os estudos, os monitores enviam os *dossiers* de submissão para posterior aprovação pelo conselho de administração do CI e, por fim, para aprovação pela comissão de ética do CI.

Tal como nos ensaios clínicos, também existe para os estudos observacionais uma *checklist* que contém a informação que deve estar presente nos *dossiers* de submissão. Esta *checklist* é enviada aos monitores para que os estudos sejam submetidos em concordância com a informação mínima exigida no CI.

Essa informação diz respeito a:

- Carta de solicitação para a realização dos estudos por parte dos promotores ou dos seus representantes;
- Protocolos dos estudos;
- Cópia dos CILEs;
- *Curriculum Vitae* dos IPs e, caso se aplique, dos co-investigadores;
- Declaração do diretor do serviço a aprovar a realização dos estudos;
- Contratos financeiros;
- Certificados de seguro;
- Aprovação para a realização dos estudos proferida pela CNPD.

Pode acontecer, em alguns estudos, que estes *items* não se apliquem na sua totalidade, uma vez que muitos estudos observacionais não são remunerados e, como tal, o contrato financeiro e o certificado de seguro não se aplicam.

Aquando da receção dos *dossiers* de submissão no CI, verifica-se toda a informação e procede-se à entrega do mesmo no conselho de administração para aprovação.

Após notificação das aprovações dos estudos observacionais, é elaborado um despacho que define a aprovação dos estudos no CI, o qual é enviado aos monitores dos estudos para que estes possam ter conhecimento da aprovação.

Visitas de início dos Estudos Observacionais

Todas as atividades realizadas nas visitas de início dos estudos observacionais são idênticas às atividades que se efetuam nas visitas de início dos ensaios clínicos, já previamente descrito no ponto 2.3.5.3.

Tipicamente nos estudos observacionais as equipas de investigação são mais reduzidas, uma vez que este tipo de estudos não requer intervenção.

Fase Observacional dos Estudos Observacionais

Assim que os investigadores identificam um possível participante, entrega-se o formulário da obtenção do CILE, que segue o mesmo princípio já explicado para os ensaios clínicos.

Após a prestação do consentimento dos participantes, iniciam-se os estudos. Nesta fase procede-se ao acompanhamento das visitas dos participantes e, se for aplicável para os estudos, verifica-se em que visitas os participantes têm que preencher questionários, caso o desenho dos estudos contemple estas tarefas. Nestas situações é necessário entregar no dia das visitas os questionários aos investigadores para que estes os coloquem à disposição dos participantes, para

posterior preenchimento. Por vezes, esta atividade é realizada pelos enfermeiros responsáveis, que acompanham os participantes no preenchimento desses questionários.

No final de cada visita, recolhe-se a informação necessária para o preenchimento da informação clínica dos participantes nos CRD.

Nos estudos observacionais também são efetuadas visitas de monitorização, em que os monitores dos estudos verificam todos os dados e documentos fonte, e os comparam com a informação inserida nos CRD.

Assim que os estudos finalizam, os monitores realizam as visitas de encerramento no CI. Nestas visitas é feita a reconciliação de toda a documentação dos estudos, a qual é arquivada no Arquivo para a Investigação Clínica.

2.3.6.1. Quadro Resumo dos Estudos Observacionais

Na Tabela 9 estão descritos os estudos observacionais em que tive intervenção como coordenadora. Os estudos observacionais em que estive envolvida dizem respeito ao serviço de oncologia médica. Existem outros estudos observacionais a decorrer nos vários serviços do CI, no entanto, são os próprios serviços que procedem à gestão desses estudos.

Tabela 9: Estudos Observacionais a decorrer no Serviço de Oncologia Médica.

ESTUDOS OBSERVACIONAIS		
Serviço	Nome	Título
Oncologia	Focco	Fotografia do cancro colo-rectal.
	Gideon	Investigação global da decisão terapêutica em carcinoma hepatocelular e do seu tratamento com Sorafenib.
	Reveal	Estudo observacional e retrospectivo de vias de tratamento, utilização de recursos e eventos em doentes com cancro colo-rectal metastático em países europeus selecionados.
	Santarém	Estudo de avaliação da qualidade de vida de doentes com cancro do pulmão a receber tratamento com antieméticos como terapêutica de suporte à QT.

2.4. Aprendizagem Complementar

2.4.1. Formações

Durante o estágio como coordenadora de ensaios clínicos tive a oportunidade de participar numa formação em Investigação Clínica intitulada “Coordenação e Organização de um Ensaio Clínico num Centro de Ensaio”, realizada na Universidade de Coimbra, a qual se veio a verificar de vital importância para as atividades desenvolvidas no CI. Foram abordados temas relevantes na área da investigação, direcionados para a área dos ensaios clínicos. Os pontos focados nesta formação prenderam-se com os seguintes aspetos:

- Princípios éticos em Investigação Clínica;
- Introdução à Bioestatística;
- Boas práticas clínicas;
- Coordenação e organização de um ensaio clínico num CI;
- Qualidade! A consciência do progresso.

Apesar de alguns temas já serem conhecidos ou mesmo familiares, é sempre importante ouvir diferentes opiniões de profissionais com outra formação que não a minha. Além disso, esta formação permitiu-me consolidar alguns conhecimentos já adquiridos na área da investigação clínica.

2.4.2. Reuniões de Investigadores

Por definição, reunião de Investigadores é uma reunião que ocorre antes do início ou durante o decorrer de um ensaio clínico, que conta com a presença do promotor, ou seus representantes, dos investigadores e das respetivas equipas de investigação, que tenham concordado em participar no mesmo [25].

Estas reuniões têm por objetivo informar os investigadores sobre a farmacologia do novo medicamento, fornecer informação clínica atualizada em relação à segurança e à eficácia do ME, apresentar os protocolos e os respetivos procedimentos [25].

Uma reunião de investigadores realizada antes das visitas de início ocorre para que sejam apresentados os ensaios clínicos com especial relevância para os protocolos, os critérios de inclusão e exclusão, os sistemas de inserção de dados clínicos, os sistemas de randomização de participantes, o ME, os procedimentos clínicos e especificidades de cada visita dos ensaios clínicos.

Por outro lado, uma reunião de investigadores realizada durante o decorrer dos ensaios clínicos pode ser útil para clarificar a razão de ser de alguns dos dados já gerados, permitindo aos

promotores ou seus representantes tomar medidas de intervenção importantes que possam conduzir a um melhor desempenho dos CI envolvidos.

Durante o estágio tive a oportunidade de participar em duas reuniões de investigadores, uma na área de oncologia médica realizada antes do início de um ensaio clínico, e outra na área de cardiologia realizada durante um ensaio clínico já a decorrer.

Na área de oncologia médica, a reunião de investigadores teve como objetivo a apresentação de um novo ensaio clínico, tendo sido apresentados todos os procedimentos específicos do mesmo.

Os objetivos específicos da reunião de investigadores do ensaio clínico na área de cardiologia prenderam-se com a recolha de informação relativa aos participantes. Esta reunião aconteceu porque o promotor, a nível nacional e internacional junto das equipas de investigação, pretendia compreender o porquê da existência de dados clínicos em falta nos CRD.

As reuniões de investigadores são importantes, uma vez que permitem obter um nível de conhecimento aprofundado de todos os procedimentos específicos dos ensaios clínicos, assim como conhecer os CI envolvidos tanto a nível nacional e/ou internacional e suas equipas de investigação.

3. Discussão

Na fase inicial do período de estágio fui confrontada com a necessidade de acompanhar dez ensaios clínicos e dois estudos observacionais que se encontravam a decorrer no CI. Nos dez meses de estágio iniciaram no CI mais dez ensaios clínicos e dois estudos observacionais. Na fase final do período de estágio encontravam-se em submissão três ensaios clínicos.

A existência de um serviço integrado no CI, o SFI, permite que todas as atividades necessárias ao acompanhamento da realização de ensaios clínicos e estudos observacionais sejam cumpridas, contribuindo fortemente para uma gestão e organização eficaz dos procedimentos envolvidos na área da investigação.

Um bom desempenho de um CI faz com que este seja considerado um centro de excelência nacional e internacional e que seja continuamente selecionado para participar em novos ensaios clínicos e estudos observacionais. Em alguns dos ensaios clínicos, o CI foi considerado o quarto melhor CI a recrutar participantes a nível internacional num universo de cem CIs.

A capacidade de identificar e aplicar os conhecimentos resultantes da minha aprendizagem como coordenadora de ensaios clínicos, estudos observacionais e projetos de investigação foi um dos maiores desafios enfrentados. Acrescento, ainda, alguns obstáculos percecionados durante o período de estágio, nomeadamente a dificuldade em acompanhar simultaneamente diversos ensaios clínicos de distintas áreas e indicações terapêuticas e, consequentemente, conseguir acompanhar o ritmo exigido para o cumprimento de prazos pré-estabelecidos. Este desafio foi ultrapassado através da atividade inicial realizada, a criação das bases de dados que permitiram adquirir um conhecimento aprofundado de toda a investigação a decorrer no CI. A integração nas diferentes equipas de investigação foi também um grande desafio o qual foi ultrapassado pelo meu desempenho demonstrado na realização das diversas atividades.

O estágio permitiu-me adquirir e desenvolver as minhas aptidões sociais e profissionais.

Sociais

- Trabalhar em equipa;
- Espírito crítico;
- Organização;
- Independência;
- Autonomia.

Profissionais

- Preparar e acompanhar visitas de seleção, de início, de monitorização e de encerramento de ensaios clínicos e estudos observacionais;
- Gerir documentação;
- Estabelecer prioridades;
- Estabelecer uma rede de contactos entre as diversas entidades envolvidas na área de investigação.

O espírito crítico desenvolvido durante o período de estágio permitiu-me identificar algumas oportunidades de melhoria, das quais se destacam:

Obtenção do CILE – Verificação, após a obtenção do CILE, do preenchimento dos campos destinados aos investigadores e aos participantes. Deve-se certificar que os campos destinados aos investigadores não contêm informação relativa aos participantes e que os campos dos participantes não contêm informação relativa aos investigadores.

Organização das visitas dos participantes - Preparação prévia de toda a documentação necessária para a realização das visitas, de forma a evitar falhas nos procedimentos específicos a realizar. Os guiões e as *checklists* para os investigadores, equipas de enfermagem e farmacêuticos fazem parte dessa documentação. Quando aplicável, a preparação prévia dos *kits* de recolha de amostras biológicas também é uma atividade fundamental na organização e preparação das visitas.

Documentos fonte – Manutenção e atualização dos registos clínicos dos participantes; validação dos documentos fonte pelos elementos das equipas de investigação delegados para o efeito e arquivo dos documentos nos respetivos *dossiers*. A manutenção, atualização, validação e arquivo dos documentos fonte são ações essenciais para garantir a qualidade dos dados, uma vez que é através destes dados que se concretiza a avaliação dos resultados que advêm dos ensaios clínicos.

Contabilização do ME – Após a devolução do ME pelos participantes, os farmacêuticos responsáveis devem proceder de imediato à contabilização do ME para que seja possível, em tempo real, avaliar a adesão dos participantes à terapêutica instituída. Através desta ação é possível alertar os participantes de possíveis erros na toma do ME.

Notificação de eventos adversos e eventos adversos graves – Após o conhecimento da ocorrência de eventos adversos e/ou eventos adversos graves, deve-se garantir que estes são devidamente reportados e que os prazos estabelecidos para a notificação dos mesmos são cumpridos.

A implementação das oportunidades de melhoria acima identificadas podem vir a contribuir fortemente para a eficiência do CI.

4. Conclusão

Este documento teve como objetivo apresentar as atividades realizadas durante o meu período de estágio no HIDP, assim como os resultados de aprendizagem e capacidades adquiridas durante esse período.

Esta experiência foi muito útil tendo permitido a aplicação do conhecimento adquirido durante a Licenciatura em Ciências Biomédicas e no Mestrado em Biomedicina Farmacêutica em situações reais e concretas na área de investigação clínica.

Tive oportunidade de desempenhar diversas funções autonomamente, o que tornou o estágio ainda mais enriquecedor. Aprendi como coordenar e organizar ensaios clínicos e estudos observacionais desde a sua fase inicial até ao seu término. Tive ainda a oportunidade de, no fim do período de estágio, auxiliar na preparação de uma auditoria a um dos ensaios clínicos que estavam a decorrer no CI, cujo resultado foi bastante positivo.

Assim, considero que os objetivos inicialmente propostos foram plenamente alcançados.

Durante o período de estágio foi-me proposto assegurar todas as atividades desempenhadas no SFI, o que aceitei. Considero que toda a autonomia e confiança depositadas pela coordenadora Maria Vale no decorrer do estágio contribuíram de forma determinante para o meu desempenho nas atividades realizadas.

Posso concluir que a minha formação académica forneceu e contribuiu para um bom desempenho nas diversas atividades que realizei durante o estágio, tanto nos ensaios clínicos como nos estudos observacionais. A flexibilidade e autonomia que adquiri durante a formação académica foram bastantes úteis durante o período de estágio.

Atualmente encontro-me a desempenhar funções de coordenadora de ensaios clínicos, estudos observacionais e projetos de investigação no HIDP.

5. Perspetivas Futuras

De forma a melhorar a prestação das atividades realizadas pelo SFI, seria útil, para além da manutenção das bases de dados já existentes, a criação de bases de dados de todos os contratos financeiros já aprovados e de novos contratos que possam surgir, tendo como principal objetivo uma melhor gestão a nível financeiro de todos os pagamentos efetuados ao CI no âmbito dos ensaios clínicos e, se aplicável, dos estudos observacionais.

Relativamente ao Arquivo para a Investigação Clínica, seria vantajoso a implementação de um sistema de gestão documental de todos os ensaios clínicos e estudos observacionais, com o principal objetivo de organizar e conservar toda a informação durante o período exigido pela legislação nacional ou pelo período exigido pelos promotores. Além disso, uma boa gestão do Arquivo para a Investigação Clínica facilita a procura de documentação e proporciona a eficiência do CI.

Seria também importante a colocação de informação relativa ao SFI na página da intranet do CI. Desta forma seria possível manter informados todos os interessados sobre os serviços prestados pelo SFI, a calendarização de datas de entrada de pedidos de realização de ensaios clínicos, estudos observacionais ou projetos de investigação, assim como as suas aprovações e/ou cancelamentos. Informação relativa a publicações e notícias também são informações relevantes que deveriam estar acessíveis, assim como o resultado final dos ensaios clínicos e dos estudos observacionais, para que todas as entidades envolvidas possam avaliar a relevância dos mesmos.

6. Referências

[1] Resende C. Hospital Infante Dom Pedro, E.P.E. [Acedido a 9 de Setembro 2011]; Disponível em www.hip.min-saude.pt

[2] Decreto-Lei nº. 46/2004 de 19 de Agosto, (2004). Diário da República - I Série - Parte A nº. 195 de 19/08/2004

[3] Global Clinical Trials: Potential Pitfalls of Offshore Trials. [Acedido a 23 de Outubro 2011]; Disponível em http://www.baybio.org/files/AC08_T4S3_Global_Clinical_Trials.pdf

[4] Ladain Z. Globalization of Clinical Trials: Promise and Reality. 2008 [Acedido a 23 de Outubro 2011]; Disponível em <http://www.bmtadvisors.com/docs/Globalization%20of%20Clinical%20Trials.pdf>

[5] ICH Topic E6 (R1) - Guideline for Good Clinical Practice, (2002). European Medicines Agency

[6] Two Big Trends In The Clinical Research Industry. [Acedido a 23 de Outubro 2011]; Disponível em <http://bostonclinicalresearch.com/blog/bid/45708/Two-Big-Trends-In-The-Clinical-Research-Industry>

[7] Ensaios Clínicos: A dupla face de Portugal. [Acedido a 26 de Outubro 2011]; Disponível em http://industria.netfarma.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=2424&Itemid=50

[8] Roche Farmacêutica Química, Lda. Ensaios Clínicos. [Acedido a 8 de Outubro 2011]; Disponível em <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao/fase-clinica/fases-de-um-ensaio-clinico/>

[9] Roche Farmacêutica Química, Lda. - Ensaios Clínicos - Prof. Saúde. [Acedido a 30 de Outubro 2011]; Disponível em <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/sites/ensaios-clinicos-ps/>

[10] INFARMED Notícias, Número 39 - Julho 2011. [Acedido a 23 de Outubro 2011]; Disponível em <http://www.apifarma.pt/salaimprensa/noticias/Documents/INFnoticias39%20NET.pdf>

[11] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. [Acedido a 8 de Outubro 2011]; Disponível em

6. Referências

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS

[12] INFARMED Notícias, Número 30 - Abril 2009. [Acedido a 23 de Outubro 2011]; Disponível em http://www.infarmed.pt/infarmed_noticias/html/30/03.htm

[13] Atividades da CEIC durante o ano de 2010. [Acedido a 23 de Outubro 2011]; Disponível em http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Microsoft%20Word%20-%20Actividades%20da%20CEIC%20no%20Ano%20de%20%202010_v2.pdf

[14] AMGEN - Ensaios Clínicos. [Acedido a 30 de Outubro 2011]; Disponível em http://www.amgen.pt/science/clinical_trials.html

[15] Roche Farmacêutica Química, Lda. - Uma área em constante alteração. [Acedido a 30 de Outubro 2011]; Disponível em http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao_ps/alteracao/

[16] Medicina Baseada na Evidência. [Acedido a 23 de Outubro 2011]; Disponível em http://www.saude-mental.net/pdf/vol3_rev5_editorial.pdf

[17] Ribeiro L. Coordenação e Organização de um Ensaio Clínico num Centro de Ensaio, 2010

[18] Roche Farmacêutica Química, Lda. - Requisitos para a condução de um EC. [Acedido a 30 de Outubro 2011]; Disponível em http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao_ps/alteracao/requisitos/

[19] Declaração de Helsínquia - Princípios Éticos para a Pesquisa Clínica que envolve Seres Humanos, (2008)

[20] Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril de 2001. Jornal Oficial das Comunidades Europeias

[21] Deliberação nº. 333/2007, (2007). Comissão Nacional de Proteção de Dados

[22] Lei nº. 67/98 de 26 de Outubro, (1998). Diário da República - I Série - Parte A nº. 247 de 26/10/1998

[23] Decreto-Lei nº. 102/2007 de 2 de Abril, (2007). Diário da República - I Série nº. 65 de 2 de Abril de 2007

[24] ICH Topic E8 - General Considerations for Clinical Trials, (1998). European Medicines Agency

[25] Roche Farmacêutica Química, Lda. - Dicionário de Investigação Clínica (2008)

- [26] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. [Acedido a 8 de Outubro 2011]; Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_ENSAIOS_CLINICOS/APOIO_SUBMISSAO_PEDIDO/#5
- [27] Sobre o INFARMED, IP - Missão. [Acedido a 8 de Outubro 2011]; Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/IMPrensa/DOSSIER_IMPrensa/346DA9B2F59A7122E044001321BEA04D
- [28] Comissão de Ética para a Investigação Clínica. [Acedido a 8 de Outubro 2011]; Disponível em http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/QUEM_SOMOS/MISSAO
- [29] Comissão Nacional de Proteção de Dados. [Acedido a 8 de Outubro 2011]; Disponível em <http://www.cnpd.pt/bin/cnpd/acnpd.htm>
- [30] Roche Farmacêutica Química, Lda. Questionário de Exequibilidade. [Acedido a 8 de Outubro 2011]; Disponível em http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao_ps/factores-chave/feasibility/
- [31] Monteiro MJ. Monitorização de Ensaio Clínicos - Visita de Monitorização. 2009
- [32] Cardinal Systems. [Acedido a 9 de Novembro 2011]; Disponível em <http://www.cardinal-sys.com/services/ivrs>
- [33] Documento Guia sobre Consentimento Informado. [Acedido a 30 de Outubro 2011]; Disponível em http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Comiss%C3%A3o%20de%20%C3%89tica/Ficheiros/Consentimento_Informado_Doc_Guia.pdf
- [34] Salgado MJ. Boas Práticas Clínicas e Monitorização de Ensaio Clínicos. 2009.
- [35] Roche Farmacêutica Química, Lda. - Recrutamento. [Acedido a 30 de Outubro de 2011]; Disponível em http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao_ps/factores-chave/recrutamento/
- [36] Tipos de Randomização. [Acedido a 9 de Novembro 2011]; Disponível em <http://users.med.up.pt/robpinto/tiposderandomizacao.html>
- [37] Maria do Vale. A Investigação Humana: Introdução. [Acedido a 30 de Outubro 2011]; Disponível em <http://www.ihmt.unl.pt/ihmt/ConselhoEtica/pdf/reflexao/Etica%20da%20Investigacao.pdf>

6. Referências

[38] Roche Farmacêutica Química, Lda. - Glossário. [Acedido a 30 de Outubro 2011]; Disponível em <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao/glossario>

[39] Pedro Aguiar e Catarina Silva. Eurotrials - Ficha Formativa de Estatística. [Acedido a 30 de Outubro 2011]; Disponível em http://www.eurotrials.com/contents/files/Gauss_3B.pdf

[40] International Society for Pharmacoepidemiology - Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices. [Acedido a 13 de Novembro 2011]; Disponível em http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm

[41] Jornal Oficial da União Europeia - Comunicação da Comissão: Diretrizes pormenorizadas relativas à recolha, verificação e apresentação de relatórios sobre os acontecimentos/efeitos adversos decorrentes de ensaios clínicos com medicamentos para uso humano. 2011 [Acedido a 30 de Outubro 2011] Disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2011_c172_01/2011_c172_01_pt.pdf